

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202492154 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.12

(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.02.20

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ

(31) 202211009181

(72) Изобретатель:

(32) 2022.02.21

Гурураджан Биндхумадхаван, Рейно
Эмерик, Рог Винсен (CH), Ловалекар
Рохит, Павар Йогеш, Саваи Тушар
(IN)

(33) IN

(86) PCT/IB2023/051532

(87) WO 2023/156979 2023.08.24

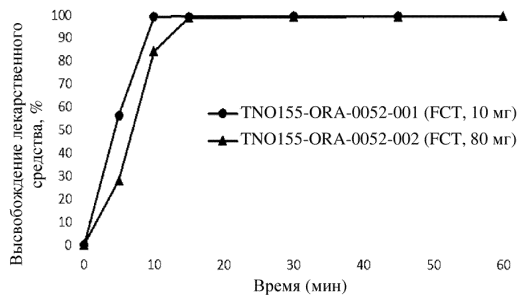
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

НОВАРТИС АГ (CH)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему активный фармацевтический ингредиент (3S,4S)-8-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где, в частности, фармацевтический состав получают посредством способа, включающего влажную грануляцию, прямое прессование или, в особенности, вальцевание, и к связанным с этим аспектам изобретения, раскрытым в данном документе.



A1

202492154

202492154

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581698EA/032

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ

Предпосылки

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к составу, содержащему активный фармацевтический ингредиент (API) (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин или его фармацевтически приемлемую соль, и к различным аспектам и дополнительным вариантам осуществления изобретения, ассоциированным с этим составом и его изготовлением, как более подробно представлено ниже и в формуле изобретения.

Предпосылки изобретения

[0002] (3S,4S)-8-(6-Амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (также известный как TNO155) представляет собой биодоступный при пероральном применении аллостерический ингибитор домена гомологии-2 Src, содержащего протеинтирозинфосфатазу-2 (SHP2, кодируемую геном *PTPN11*), которая передает сигналы от активированных рецепторных тирозинкиназ (RTK) в нижележащие сигнальные пути, включая сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), сигнальные пути JAK-STAT и фосфоинозитол-3-киназы (PI3K)-АКТ. SHP2 также имеет отношение к иммунной контрольной точке и передаче сигнала рецептора цитокинов. Для TNO155 продемонстрирована эффективность в отношении широкого диапазона RTK-зависимых линий раковых клеток человека и ксенотрансплантатов опухолей *in vivo*. Подробные сведения о TNO155, его фармакологической активности и других свойствах, его изготовлении, а также о его солях и полиморфах можно найти, например, в WO 2015/107495A, WO 2020/165734A, WO 2020/065452A и WO 2020/065453, которые частично относятся к сукцинатной соли TNO155 как модификации (формы) H_A гемигидрата сукцината (1:1) TNO155 (пример 6) и других полиморфов. Что касается TNO155, гидратная форма модификации H_A сукцинатной соли более стабильна, чем безводная форма, и форма H_A является активным ингредиентом, содержащимся в составах по настоящему изобретению.

[0003] SHP2 содержит два N-концевых домена гомологии 2 Src (N-SH2 и C-SH2), каталитический домен (PTP) и C-концевой хвост. Два домена SH2 контролируют субклеточную локализацию и функциональную регуляцию SHP2. Молекула существует в неактивной, самоингибируемой конформации, стабилизированной связывающей сетью, где задействованы остатки обоих доменов N-SH2 и PTP. Стимуляция, например, цитокинами или факторами роста, приводит к экспонированию каталитического сайта, в результате чего происходит ферментативная активация SHP2.

[0004] Мутации в гене *PTPN11*, а затем и в SHP2 были идентифицированы при ряде заболеваний человека, таких как без ограничения синдром Нунан, синдром леопарда, ювенильные миеломоноцитарные лейкозы, нейробластома, меланома, острый

миелоидный лейкоз и виды рака молочной железы, легкого и толстой кишки. Таким образом, SHP2 представляет собой чрезвычайно привлекательную мишень для разработки новых средств терапии для лечения различных (в частности пролиферативных) заболеваний. Фармацевтические составы, которые могут быть изготовлены в соответствии с настоящим изобретением, удовлетворяют потребности ингибирования активности SHP2.

[0005] Для изготовления таблеток в принципе существуют три основных способа: влажная грануляция и сухая грануляция в форме ударного уплотнения или, в особенности, вальцевания, для составления гранул, которые затем уплотняют или непосредственно прессуют. Полученные гранулы затем могут быть спрессованы в таблетки. Сухие гранулированные грануляты и сформированные из них таблетки принципиально отличаются по своей структуре от влажных гранулированных гранул и таблеток.

[0006] Влажная грануляция (WG) включает превращение порошковой смеси в гранулы перед смешиванием с другими вспомогательными веществами и прессование смеси с образованием таблетки. Лекарственное средство обычно смешивают с гранулирующей жидкостью (например, водной или спиртовой) и связующим веществом с образованием смеси для грануляции. В смесь для грануляции могут быть включены и другие вспомогательные вещества. Связующее вещество помогает связать частицы порошка лекарственного средства вместе, поскольку многие лекарственные средства обладают плохими когезионными свойствами. Затем смесь для грануляции высушивают с удалением растворителя, в результате чего получают гранулы, в которых частицы лекарственного средства связаны вместе со связующим веществом и любыми другими вспомогательными веществами, присутствующими в смеси для грануляции. Эти гранулы смешивают с другими вспомогательными веществами и прессуют в таблетку.

[0007] Прямое прессование (DC) позволяет напрямую прессовать порошкообразные материалы вместе с образованием твердой фармацевтической композиции в виде таблеток без промежуточного этапа гранулирования, что позволяет избежать изменения физических (например, кристаллической формы) и химических свойств лекарственного средства. Ингредиенты таблетки просто смешивают в сухой форме и прессуют в таблеточном прессе.

[0008] Вальцевание (RC) представляет собой особый способ получения гранул для составления твердых фармацевтических композиций (в исходном виде, или в капсулах, или после прессования в таблетки). Избежание смачивания ингредиентов обеспечивает преимущества перед влажной грануляцией при обработке и, например, при использовании чувствительных к влаге материалов. Способ вальцевания и сухой грануляции, при котором порошки, содержащие активные ингредиенты и вспомогательные вещества, могут агломерироваться между валками устройства для уплотнения. В отличие от влажной грануляции, вальцевание не требует применения воды или других растворителей; поэтому оно может быть особенно пригодным для обработки соединений, которые физически или химически нестабильны при контакте с влагой. Грануляция в растворителе с использованием таких растворителей, как этанол или изопропанол, обычно требует

взрывобезопасного оборудования и возможности для рециркуляции растворителя, поэтому оно представляет собой сложную задачу и может быть более дорогостоящим, чем водная грануляция. Вальцевание не требует стадии высушивания, которая является частью способа влажной грануляции; поэтому оно является преимущественным для обработки соединений, которые либо характеризуются низкой температурой плавления, либо быстро разрушаются при нагревании. С другой стороны, после вальцевания материалы характеризуются тенденцией к потере прочности сцепления или "пригодности к повторной обработке". Обычно обнаруживается, что твердость таблеток из материалов, подвергнутых вальцеванию, значительно ниже, чем твердость первичного материала при одинаковом усилии прессования таблеток. Чрезвычайно высокое усилие уплотнения при вальцевании не только снижает "пригодность к повторной обработке", но также может вызвать обесцвечивание и/или расщепление уплотненного материала. Кроме того, очень высокое усилие уплотнения может снизить скорость растворения лекарственного средства, особенно для плохо растворимых соединений.

[0009] Таблетки, полученные путем вальцевания, часто демонстрируют меньшую прочность на разрыв по сравнению с таблетками, полученными путем влажной грануляции или прямого уплотнения. Кроме того, обычно необходимо использовать минимальное усилие уплотнения, а также меньший размер частиц исходных порошков.

[0010] Вторым недостатком вальцевания, известным из уровня техники, может быть получение неуплотненного порошка. В частности, в том случае, если не используется жидкое связующее вещество, могут оставаться большие количества мелких частиц, и выход полученного продукта будет меньше по сравнению с влажной грануляцией.

Сущность изобретения

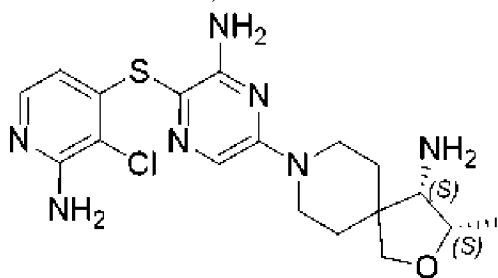
[0011] К удивлению, особенно в случае применения вальцевания, были обнаружены хорошие аспекты уплотнения, текучести и масштабируемости с TNO155 (особенно в форме его сукцинатной соли) в соответствии с настоящим изобретением. Неожиданно также была отмечена хорошая истираемость (тенденция твердого вещества к разрушению на более мелкие кусочки под воздействием силы или при контакте, в частности при растирании). Могут быть обнаружены композиции с высокой сохранностью этого активного ингредиента при неблагоприятных условиях. Применение способов сухого таблетирования (вальцевания и прямого прессования) позволило избежать изменений TNO155 или его соли (в частности сукцинатной соли, как определено ниже) с образованием различных полиморфных форм. Это оказалось проблемой при применении влажной грануляции. Однако в некоторых случаях исходная форма могла преобладать или восстанавливаться вследствие наличия оставшихся кристаллов, функционирующих в качестве затравки. Прямое прессование и вальцевание демонстрировали сопоставимые значения времени распада и истираемости.

[0012] В принципе, все рассмотренные методики грануляции и прессования, а также получаемые посредством данных методик продукты были подходящими для

TNO155 более или менее приемлемым образом. Однако, несмотря на ожидаемые недостатки, упомянутые выше, наиболее подходящим оказалось вальцевание, которое также позволяет поддерживать состояние твердой формы без превращений кристаллической формы. Кроме того, на основании исследований стабильности было обнаружено, что вальцевание обеспечивает лучшее уплотнение, текучесть и масштабируемость по сравнению с другими способами изготовления.

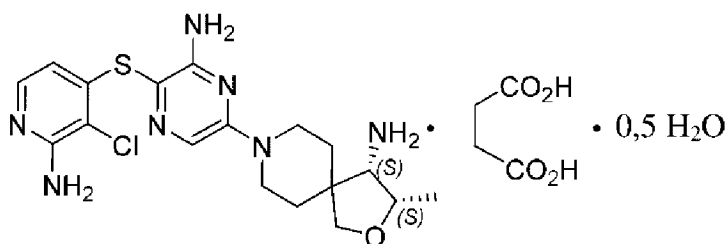
[0013] Таким образом, были разработаны приемлемые фармацевтические составы, которые обеспечивают широко применимые фармакокинетические и фармакодинамические свойства, а также улучшенную сохраняемость, изготовление и обработку лекарственного препарата, содержащего TNO155 в качестве активного ингредиента.

[0014] TNO155 известен под химическим названием (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин и характеризуется следующей формулой (которая представляет собой форму свободного основания):



[0015] Свободное основание или фармацевтически приемлемые соли, образованные из свободного основания, называются в данном документе TNO155 или его фармацевтически приемлемой солью. TNO155 и его изготовление и варианты применения упомянуты, например, в WO2015/107495 А, см., например, пример 69.

[0016] Предпочтительной фармацевтически приемлемой солью данного соединения, (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин, является его соль присоединения янтарной кислоты в соотношении 1:1. Гемигидратная форма данной соли может быть (следуя правилам Руководства по S/N 2011 г., Европейская Фармакопея, фиг. А-4-15, под названием А-4, VI "Аминные соли", где структура амина находится слева (как если бы он находился в форме амина), а структура кислоты (как если бы она не была диссоциирована) находится справа) представлена следующей формулой:



[0017] Эта соль, а также другие фармацевтически приемлемые соли TNO155, раскрыты, в частности, в WO2020/065453 A1.

[0018] Наиболее предпочтительный вариант данной соли представляет собой гемигидратную форму N_A сукцината (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (1:1), в частности характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD) с по меньшей мере одним, двумя, тремя или всеми пиками со следующими значениями 2-тета ($\pm 0,2$, соответственно): 8,1, 16,3, 17,5, 22,5 и 26,8, более предпочтительно с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью, одиннадцатью или всеми пиками со значениями 2-тета ($\pm 0,2$, соответственно), указанными в следующей таблице:

Угол (2-тета) в градусах	d-значение в Å	Отн. интенсивность в %
4,4	19,97	9,6%
8,1	10,85	24,9%
16,3	5,42	57,5%
17,5	5,07	100,0%
20,9	4,24	11,1%
22,5	3,95	41,7%
23,0	3,86	25,5%
23,7	3,76	18,3%
24,6	3,61	23,9%
26,8	3,32	21,3%
27,9	3,20	14,8%
36,3	2,47	15,3%

или, в частности, на диаграмме XRPD, показанной на фиг. 1, как показано в WO 2020/065453 A1; см., в частности, пример 6 в WO 2020/065453 A1. Эта конкретная форма также упоминается в данном документе как TNO155 BBA.

[0019] Все формы (свободное основание TNO155, предпочтительно фармацевтически приемлемая соль TNO155 и наиболее предпочтительно TNO155 BBA) подпадают под обозначение "соединение А", которое также используется в данном документе.

[0020] В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему активный фармацевтический ингредиент (API) (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (также известный как TNO155) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности в форме сукцинатной (1:1) соли в гемигидратной форме, например, в форме N_A , как определено в примере 6 из WO2020/065453 A1, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, при этом, в

частности, фармацевтический состав получают посредством способа, включающего влажную грануляцию, прямое прессование или в особенности вальцевание.

[0021] Во втором варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему активный фармацевтический ингредиент (API) (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (также известный как TNO155) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности в форме сукцинатной (1:1) соли в гемигидратной форме, например, в форме H_A , как определено в примере 6 из WO2020/065453 A1, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; при этом указанная композиция может быть получена или ее получают посредством способа, включающего влажную грануляцию.

[0022] В третьем варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему активный фармацевтический ингредиент (API) (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (также известный как TNO155) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности в форме сукцинатной (1:1) соли в гемигидратной форме, например, в форме H_A , как определено в примере 6 из WO2020/065453 A1, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; при этом указанная композиция может быть получена или ее получают посредством способа, включающего прямое прессование или вальцевание.

[0023] В четвертом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему активный фармацевтический ингредиент (API) (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (также известный как TNO155) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности в форме сукцинатной (1:1) соли в гемигидратной форме, например, в форме H_A , как определено в примере 6 из WO2020/065453 A1, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; при этом указанная композиция может быть получена или ее получают посредством способа, включающего вальцевание.

[0024] В пятом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, в частности согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, включающему фармацевтический состав для перорального применения, в особенности таблетку, содержащую (или, в частности, состоящую из) внутреннюю (находящуюся внутри) фазу, получаемую (в частности, полученную) в результате грануляции активного фармацевтического ингредиента (API) (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (также известного как TNO155) или его фармацевтически приемлемой соли, в частности в форме сукцинатной (1:1) соли в гемигидратной форме, например, в форме H_A , как определено в примере 6 из WO2020/065453 A1, с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, где внутреннюю фазу

предпочтительно получают способом, включающим влажную грануляцию или, в особенности, вальцевание; и внешняя (наружная) фаза содержит смесь фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом изготовление включает смешивание внутренней и внешней фаз и прессование полученного материала в таблетку, которая необязательно содержит покрытие. В частности, гранулы внутренней фазы характеризуются дискретным распределением (в виде гранул, потенциально способных деформироваться при прессовании таблетки, то есть зернистое распределение) во внешней фазе, которая образует непрерывную матрицу (за исключением внешней поверхности таблетки, где также гранулярный материал может находиться на внешней стороне, которая не полностью окружена матричным материалом). Комбинация внутренней и внешней фаз может быть полезной для улучшения (в частности в случае таблетки) распада/растворения, устойчивости при хранении и/или таблетированности (способности порошкообразного материала превращаться в таблетку с заданной прочностью под действием давления уплотнения).

[0025] Следующие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтической композиции в соответствии с любым другим вариантом осуществления, упомянутым в данном документе, где фармацевтическая композиция представляет собой капсулу, саше или, в особенности, таблетку, в наиболее частном случае таблетку с покрытием.

[0026] В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для перорального применения (композиции для перорального введения), в частности к таблетке, содержащей внутреннюю фазу с активным фармацевтическим ингредиентом (API) (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амином (также известным как TNO155) или его фармацевтически приемлемой солью, в частности в форме сукцинатной (1:1) соли в гемигидратной форме, например, в форме H_A, как определено в примере 6 из WO2020/065453 A1, и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, получаемую путем вальцевания, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый ингредиент, и внешнюю фазу, содержащую по меньшей мере один фармацевтически приемлемый ингредиент, при этом в случае таблетки внешнюю и внутреннюю фазы смешивают и прессуют с образованием таблетки, которая не содержит покрытия (таблетка с ядром) или содержит его.

[0027] При упоминании слово "получаемый" может быть заменено словом "полученный".

[0028] При использовании фразы "менее предпочтительный" признаки после этой фразы являются менее предпочтительными, чем признак перед ней.

[0029] В качестве фармацевтических вспомогательных веществ могут быть упомянуты следующие:

[0030] разбавитель (наполнитель) предпочтительно выбранный из группы,

состоящей из гидроксилалкилцеллюлозы, в частности гидроксипропилметилцеллюлозы, например, выбранный из сахарного спирта (предпочтительно), такого как лактит, инозит, сорбит, ксилит или особенно маннит, в частности крупнодисперсный вид маннита, такой как маннит DC, целлюлозы, такой как микрокристаллическая целлюлоза (предпочтительно, например, во внешней фазе), или целлюлоза МКGR, (например, высушенная распылением), или порошкообразная целлюлоза, лактозы (предпочтительно), например, безводной лактозы или моногидрата лактозы, или изомальтозы (предпочтительно), крахмала, гидролизованного крахмала, прежелатинизированного крахмала, фосфата кальция (например, двухосновного фосфата кальция или гидрофосфата кальция), сульфата кальция, карбоната кальция, карбоната магния, каолина и мальтодекстрина; или смеси двух или более таких наполнителей.

[0031] В одном варианте осуществления наполнителем является крупнодисперсный вид маннита.

[0032] В дополнительном варианте осуществления наполнителем является маннит DC.

[0033] Связующее вещество, в частности, выбрано из сахара или дисахарида, такого как сахароза, или лактоза, или изомальтоза (предпочтительно), коповидона (4-винилпирролидинацетатного сополимера) (менее предпочтительно), поливинилпирролидона (менее предпочтительно), желатина, целлюлозы, в частности микрокристаллической целлюлозы (наиболее предпочтительно), крахмала (например, пасты, слизи растительного происхождения), прежелатинизированного крахмала, желатина, сахара (например, сахарозы, глюкозы, декстрозы, патоки, лактозы), декстрина, сахарного спирта, такого как ксилит, сорбит, полиметакрилатов, природных и синтетических камедей, производного целлюлозы (включая эфир целлюлозы), такого как карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (предпочтительно), гидроксипропилцеллюлоза (предпочтительно), гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, воска, алюмосиликата магния и бентонита или смеси двух или более таких связующих веществ.

[0034] В одном варианте осуществления связующее вещество выбрано из изомальтозы и микрокристаллической целлюлозы.

[0035] В дополнительном варианте осуществления связующим веществом является микрокристаллическая целлюлоза.

[0036] Разрыхлитель, в частности, выбран из шипучего средства, модифицированной целлюлозной камеди, агара, альгиновой кислоты, альгината, сшитого полимера, такого как натрий-кроскармеллоза (предпочтительно), кросповидон (поливинилпирролидон; менее предпочтительно), (особенно низкозамещенная) гидроксипропилцеллюлоза (предпочтительно) или крахмалгликолят натрия).

[0037] Средство, способствующее скольжению, в частности, выбрано из производного кремния (например, коллоидного диоксида кремния, коллоидного кремнезема, пирогенного (= высокодисперсного) кремнезема, гидратированного

алюмосиликата натрия), талька или карбоната магния, в частности диоксида кремния (особенно высокодисперсного кремнезема); или смеси двух или более таких средств, способствующих скольжению.

[0038] В одном варианте осуществления средство, способствующее скольжению, представляет собой высокодисперсный кремнезем.

[0039] Смазывающее средство (антиадгезивное средство), такое как тальк, стеарат (например, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, пальмитостеарат), стеариновая кислота, гидрогенизированное растительное масло, глицерилбегенат или особенно стеарилфумарат натрия, или смесь двух или более таких смазывающих средств.

[0040] В одном варианте осуществления смазывающим средством является стеарилфумарат.

[0041] Фармацевтический состав согласно настоящему изобретению может содержать дополнительные фармацевтические ингредиенты, например, выбранные из группы, состоящей из красителей, абсорбентов, ароматизаторов, подсластителей и влагопоглотителей и/или покрытия. Капсула согласно настоящему изобретению может представлять собой, например, твердую желатиновую или мягкую желатиновую капсулу. Таблетка согласно настоящему изобретению может быть без покрытия или дополнительно может содержать покрытие, которое растворяется в желудочно-кишечном тракте.

[0042] Примеры возможных материалов для нанесения покрытия включают полимер, пластификатор и пигмент, например, один или несколько ингредиентов, выбранных из поливинилового спирта, гидроксипропилметилцеллюлозы, талька, полиэтиленгликоля, лецитина, диоксида титана, желтого оксида железа и красного оксида железа, например, пленочные покрытия с энтеросолюбильным высвобождением, замедленным высвобождением или немедленным высвобождением; например, OPADRY®, OPADRY®II, OPADRY®II 85FOPADRY®QX, OPADRY®SGR, OPADRY®ambII, OPADRY®fx, OPADRY®EZ, OPADRY®TF или OPADRY®ENTERIC, такой как OPADRY® II белый, OPADRY® II желтый, OPADRY® II красный или OPADRY® II черный, (Colorcon, Ltd, Дартфорд, Кент, Англия).

[0043] Следует отметить, что некоторые фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть сгруппированы в более чем одну из общих групп (поскольку они могут обладать более чем одним функциональным свойством), если упоминаются общие группы (например, разбавитель, связующее вещество, разрыхлитель, средство, способствующее скольжению, и смазывающее средство) и/или их относительные или абсолютные количества, в случае если конкретное вспомогательное вещество относится к двум группам, то минимальное и максимальное количества затем могут быть получены путем взятия наименьшего количества в одной общей группе и сложения соответствующих максимальных количеств в двух общих группах. В качестве альтернативы, вспомогательное вещество может быть удалено из одной из общих групп, в которых оно упоминается, и останется только одно упоминание.

[0044] Если в вариантах осуществления изобретения упоминаются следующие

процентные доли, то эти количества относятся ко всей таблетке (включая внутреннюю и внешнюю фазы, если они имеются), или к ядру таблетки (включая внутреннюю и внешнюю фазы, если они имеются), или к однофазным таблеткам, где внутренняя и внешняя фазы отсутствуют, в сумме до 100 процентов по весу (вес. %). Покрытия увеличивают вес и предпочтительно могут вносить дополнительный вес, например, от 1 до 20 вес. %, например, от 2 до 10 вес. %.

[0045] Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к полученной прямым прессованием таблетке, содержащей активный фармацевтический ингредиент (API) (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (также известный как TNO155) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности в форме сукцинатной (1:1) соли в гемигидратной форме, например, в форме НА, как определено в примере 6 из WO2020/065453 A1, предпочтительно в количестве от 5 до 30 вес. % (= процент по весу, где бы он ни упоминался в данном документе, в пересчете на вес свободного основания), и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в частности один или два наполнителя, разрыхлитель, средство, способствующее скольжению, и смазывающее средство, предпочтительно один или два наполнителя, в частности выбранных из группы, состоящей из маннита (например, в количестве от 10 до 60 вес. %, например, от 40 до 50 вес. %) и микрокристаллической целлюлозы (например, в количестве от 10 до 50 вес. %, например, от 25 до 38 вес. %), разрыхлитель, в частности натрий-кроскармеллозу (например, в количестве от 1 до 20 вес. %, например, от 3 до 7 вес. %), средство, способствующее скольжению, в частности высокодисперсный кремнезем (например, в количестве от 1 до 15 вес. %, например, от 2 до 5 вес. %), и смазывающее средство, в частности стеарат магния (например, в количестве от 0,1 до 3 вес. %, например, от 0,2 до 2 вес. %); при этом таблетка не содержит покрытия или содержит покрытие. Процентные доли относятся как к общим, так и к конкретным вспомогательным веществам в этом параграфе.

[0046] Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таблетке, содержащей внутреннюю фазу, получаемую путем влажной грануляции, при этом указанная внутренняя фаза содержит активный фармацевтический ингредиент (API) (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (также известный как TNO155) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности в форме сукцинатной (1:1) соли в гемигидратной форме, например, в форме НА, как определено в примере 6 из WO2020/065453 A1, предпочтительно в количестве от 5 до 40 вес. % (= процент по весу, где бы он ни упоминался в данном документе, в пересчете на вес свободного основания), например, от 10 до 30 вес. %, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в частности один или два наполнителя, таких как микрокристаллическая целлюлоза и/или маннит, предпочтительно в общем количестве от 5 до 60 вес. %, например, от 10 до 50 вес. %, связующее вещество, такое как

гидроксипропилметилцеллюлоза и/или гидроксипропилцеллюлоза, в частности в количестве от 1 до 15 вес. %, например, от 1 до 5 вес. %, средство, способствующее скольжению, в частности высокодисперсный кремнезем, в частности в количестве от 1 до 15 вес. %, например, от 1 до 5 вес. %, и разрыхлитель, предпочтительно крахмалгликолят натрия или натрий-кроскармеллозу, в частности в количестве от 1 до 10 вес. %, например, от 2 до 5 вес. %; и внешнюю фазу, которая представляет собой смесь, содержащую наполнитель, такой как микрокристаллическая целлюлоза, в частности в количестве от 5 до 50 вес. %, например, от 8 до 25 вес. %, разрыхлитель, например, натрий-кроскармеллозу или крахмалгликолят натрия, в частности в количестве от 0,5 до 10 вес. %, например, от 1 до 3 вес. %, средство, способствующее скольжению, такое как высокодисперсный кремнезем, в частности в количестве от 1 до 10 вес. %, например, от 1 до 5 вес. %, и смазывающее средство, такое как стеарат магния, в частности в количестве от 0,1 до 3 вес. %, например, от 0,2 до 2 вес. %. Таблетка может содержать покрытие или не содержать его.

[0047] Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таблетке, содержащей активный фармацевтический ингредиент (API) (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (также известный как TNO155) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности в форме сукцинатной (1:1) соли в гемигидратной форме, например, в форме НА, как определено в примере 6 из WO2020/065453 A1, предпочтительно в количестве от 5 до 40 вес. % (= процент по весу, где бы он ни упоминался в данном документе, в пересчете на вес свободного основания), один или два наполнителя, в частности выбранных из маннита, лактозы, гидрофосфата кальция и целлюлозы, в частности в количестве от 10 до 60 вес. %, например, от 15 до 50 вес. %, разрыхлитель, в частности выбранный из крахмалгликолята натрия и натрий-кроскармеллозы, в частности в количестве от 1 до 10 вес. %, например, от 2 до 5 вес. %, связующее вещество, такое как гидроксипропилметилцеллюлоза, в частности в количестве от 1 до 15 вес. %, например, от 1 до 5 вес. %, средство, способствующее скольжению, такое как высокодисперсный кремнезем, в частности в количестве от 1 до 10 вес. %, например, от 1 до 5 вес. %, и смазывающее средство, такое как стеарат магния, в частности в количестве от 0,1 до 3 вес. %, например, от 0,2 до 2 вес. %. Таблетка может содержать покрытие или не содержать его.

[0048] Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таблетке, содержащей внутреннюю фазу, получаемую путем вальцевания, при этом указанная внутренняя фаза содержит активный фармацевтический ингредиент (API) (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (также известный как TNO155) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности в форме сукцинатной (1:1) соли в гемигидратной форме, например, в форме НА, как определено в примере 6 из WO2020/065453 A1, предпочтительно в количестве от 5 до 40 вес. % (= процент по весу, где бы он ни

упоминался в данном документе, в пересчете на вес свободного основания), например, от 10 до 30 вес. %, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в частности один или два наполнителя, таких как микрокристаллическая целлюлоза и/или маннит, предпочтительно в общем количестве от 5 до 90 вес. %, например, от 10 до 80 вес. %, необязательно связующее вещество, такое как гидроксипропилметилцеллюлоза и/или гидроксипропилцеллюлоза, в частности в количестве от 0 до 15 вес. %, например, 0 вес. % или от 1 до 5 вес. %, средство, способствующее скольжению, в частности высокодисперсный кремнезем, в частности в количестве от 1 до 15 вес. %, например, от 1 до 5 вес. %, разрыхлитель, предпочтительно крахмалгликолят натрия или натрий-кроскармеллозу, в частности в количестве от 1 до 10 вес. %, например, от 2 до 5 вес. %, и смазывающее средство, такое как стеарат магния, в частности в количестве от 0,1 до 3 вес. %, например, от 0,2 до 2 вес. %; и внешнюю фазу, которая представляет собой смесь, содержащую наполнитель, такой как микрокристаллическая целлюлоза, в частности в количестве от 2 до 50 вес. %, например, от 3 до 25 вес. %, разрыхлитель, например, натрий-кроскармеллозу или крахмалгликолят натрия, в частности в количестве от 0,5 до 10 вес. %, например, от 1 до 4 вес. %, средство, способствующее скольжению, такое как высокодисперсный кремнезем, в частности в количестве от 0,5 до 10 вес. %, например, от 0,5 до 5 вес. %, и смазывающее средство, такое как стеарат магния, в частности в количестве от 0,1 до 3 вес. %, например, от 0,2 до 2 вес. %. Таблетка может содержать покрытие или не содержать его.

[0049] Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции согласно любому из других вариантов осуществления, которая характеризуется скоростью растворения, составляющей менее 30 мин, в частности менее 20 мин или предпочтительно 15 мин, 10 мин, 5 мин, 4 мин, 3 мин, 2 мин, для по меньшей мере 95% растворения, измеренную, как описано в примере 7.

[0050] Также было обнаружено, что микронизированное лекарственное вещество (TNO155, в частности сукцинатная соль, особенно сукцинатная (1:1) гемигидратная форма H_A) обеспечивает лучшую текучесть в виде конечной смеси и обеспечивает преимущество при последующей обработке. Это особенно верно для микронизированного лекарственного вещества, характеризующегося размером частиц, заданным следующим образом: d_{10} =от 0,2 мкм до 1 мкм, в частности 0,8 мкм; d_{50} =от 1,0 до 2,0 мкм, в частности 1,6 мкм; и d_{90} =от 2,1 мкм до 5 мкм, в частности 3,1 мкм. Определение размера частиц смотрите ниже.

[0051] Еще одно благоприятное влияние, особенно на твердость и однородность таблетки по весу, может быть обеспечено с применением более крупнодисперсного, а не более тонкодисперсного наполнителя, например, маннита. Предпочтительно маннит характеризуется размером частиц, определенным посредством методики динамического анализа изображений с Q3 [50%] (по объему) в диапазоне от 50 до 250 мкм, например, от 100 до 220 мкм, например, в соответствии с ISO 14488:2007.

[0052] Настоящее изобретение также относится к способу лечения (в частности

пролиферативного, особенно ракового) заболевания у животного, в частности человека (= пациента), при котором модуляция активности SHP2 способна обеспечивать предупреждение, замедление развития или облегчение патологии и/или симптоматики заболеваний, при этом способ включает введение животному (в частности, нуждающемуся в этом) фармацевтической композиции, определенной в данном документе, содержащей терапевтически эффективное количество соединения А, по отдельности или одновременно или последовательно в комбинации с одним, двумя или тремя дополнительными противораковыми терапевтическими средствами.

[0053] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, определенной в данном документе, содержащей соединение А, для применения в способе или лечении заболевания у животного, при котором активность SHP2 может предотвратить, ингибировать или облегчить патологию и/или симптоматику заболевания, при этом указанный способ включает введение указанной соли или солевой формы теплокровному животному, в частности пациенту-человеку.

[0054] Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, определенной в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания у животного, в частности у пациента-человека, при котором активность SHP2 способствует патологии и/или симптоматике заболевания.

[0055] Как уже описано в WO 2020/065453 A1, фосфатаза гомологии-2 Src (SHP2) представляет собой протеинтирозинфосфатазу, кодируемую геном PTPN11, которая участвует во множестве клеточных функций, включая пролиферацию, дифференцировку, поддержание клеточного цикла и миграцию. SHP2 участвует в передаче сигнала через сигнальные пути Ras-митоген-активируемой протеинкиназы, JAK-STAT или фосфоинозитол-3-киназы-AKT. SHP2 опосредует активацию MAP-киназ Erk1 и Erk2 (Erk1/2, Erk) с помощью рецепторных тирозинкиназ, таких как ErbB1, ErbB2 и c-Met.

[0056] SHP2 содержит два N-концевых домена гомологии 2 Src (N-SH2 и C-SH2), каталитический домен (PTP) и C-концевой хвост. Два домена SH2 контролируют субклеточную локализацию и функциональную регуляцию SHP2. Молекула существует в неактивной конформации, ингибирующей ее собственную активность посредством связывающей сети, где задействованы остатки обоих доменов N-SH2 и PTP. В ответ на стимуляцию фактором роста SHP2 связывается со специфическими тирозин-фосфорилированными сайтами на стыковочных белках, таких как Gab1 и Gab2, посредством своих доменов SH2. Это индуцирует конформационное изменение, которое приводит к активации SHP2.

[0057] Мутации в PTPN11 были идентифицированы при нескольких заболеваниях человека, таких как синдром Нунан, синдром леопарда, ювенильные миеломоноцитарные лейкозы, нейробластома, меланома, острый миелоидный лейкоз и виды рака молочной железы, легкого и толстой кишки. SHP2 представляет собой важную нижележащую сигнальную молекулу для различных рецепторных тирозинкиназ, включая рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGF-R), фактора роста фибробластов (FGF-R) и

эпидермального фактора роста (EGF-R). SHP2 также представляет собой важную нижележащую сигнальную молекулу для активации сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAP), что может приводить к перерождению клетки - необходимому условию развития рака. Нокдаун SHP2 в значительной степени ингибировал клеточный рост в линиях клеток рака легкого с мутацией SHP2 или транслокациями EML4/ALK, а также при видах рака молочной железы и видах рака пищевода с амплификацией EGFR. SHP2 также активируется ниже по пути передачи сигнала от онкогенов при карциноме желудка, анапластической крупноклеточной лимфоме и глиобластоме.

[0058] При синдроме Нунан (NS) и синдроме леопарда (LS) мутации PTPN11 вызывают LS (множественные лентигоны, аномалии электрокардиографической проводимости, глазной гипертелоризм, стеноз легочного ствола, аномальные гениталии, задержку роста, нейросенсорную глухоту) и NS (врожденные аномалии, включая пороки сердца, черепно-лицевые аномалии и низкий рост). Оба нарушения являются частью семейства аутосомно-доминантных синдромов, вызываемых мутациями зародышевой линии в компонентах сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы RAS/RAF/MEK/ERK, необходимых для нормального роста и дифференцировки клеток. Аберрантная регуляция этого сигнального пути имеет серьезные последствия, особенно для развития сердца, приводя к различным нарушениям, включая дефекты клапанов и перегородок и/или гипертрофическую кардиомиопатию (HCM). Было установлено, что центральную роль в этих нарушениях играют пертурбации в сигнальном пути MAPK, и у людей было идентифицировано несколько генов-кандидатов, оказывающих влияние на этот путь, включая мутации в KRAS, NRAS, SOS1, RAF1, BRAF, MEK1, MEK2, SHOC2 и CBL. Геном, наиболее часто мутирующим при NS и LS, является PTPN11. Мутации зародышевой линии в PTPN11 (SHP2) обнаруживаются в ~50% случаев NS и практически у всех пациентов с LS, некоторые признаки которого сходны с NS. В случае NS замены Y62D и Y63C в белке главным образом инвариантны и являются одними из наиболее распространенных мутаций. Обе эти мутации негативно влияют на каталитически неактивную конформацию SHP2 без нарушения связывания фосфатазы с ее фосфорилированными сигнальными партнерами.

[0059] При ювенильных миеломоноцитарных лейкозах (JMML) соматические мутации в PTPN11 (SHP2) происходят у приблизительно 35% пациентов с JMML, миелопролиферативным нарушением детского возраста (MPD). Эти мутации с приобретением функции обычно являются точечными мутациями в домене N-SH2 или в фосфатазном домене, что предотвращает самоингибирование между каталитическим доменом и доменом N-SH2, вызывая активность SHP2.

[0060] При остром миелоидном лейкозе мутации PTPN11 были идентифицированы в ~10% случаев детских острых лейкозов, таких как миелодиспластический синдром (MDS); ~7% случаев В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL) и ~4% случаев острого миелоидного лейкоза (AML).

[0061] Мутации при NS и лейкозе вызывают изменения в аминокислотах, расположенных на границе контакта, образованного доменами N-SH2 и PTP, в самоингибируемой конформации SHP2, нарушая ингибиторное внутримолекулярное взаимодействие, что приводит к гиперактивности каталитического домена.

[0062] SHP2 действует как положительный регулятор при передаче сигнала рецепторной тирозинкиназы (RTK). Виды рака, при которых имеют место изменения RTK (EGFR^{amp}, Her2^{amp}, FGFR^{amp}, Met^{amp}, транслокация/активация RTK, т. е. ALK, BCR/ABL), включают виды рака пищевода, молочной железы, легкого, толстой кишки, желудка, глиому, виды рака головы и шеи.

[0063] Рак пищевода (или рак, поражающий пищевод) представляет собой злокачественное новообразование пищевода. Существуют различные подтипы, преимущественно плоскоклеточный рак (< 50%) и аденокарцинома. При аденокарциноме пищевода и плоскоклеточном раке имеет место высокий уровень экспрессии RTK. Ингибитор SHP2 по настоящему изобретению может, таким образом, применяться для инновационных стратегий лечения.

[0064] Рак молочной железы является основным типом рака и основной причиной смерти женщин, при котором у пациентов развивается устойчивость к современным лекарственным средствам. Существует четыре основных подтипа рака молочной железы, включающие люминальный А, люминальный В, Her2-подобный и трижды негативный/подобный базальноклеточному. Трижды негативный рак молочной железы (TNBC) представляет собой агрессивный рак молочной железы, для которого не существует специфической таргетной терапии. Рецептор эпидермального фактора роста I (EGFR) стал перспективной мишенью при TNBC. Ингибирование Her2, а также EGFR, посредством SHP2 может быть перспективной терапией при раке молочной железы.

[0065] Рак легкого - NSCLC - в настоящее время является основной причиной смертности, связанной с раком. На его долю приходится приблизительно 85% случаев рака легкого (преимущественно аденокарциномы и плоскоклеточные карциномы). Хотя цитотоксическая химиотерапия остается важной частью лечения, средства таргетной терапии, основанные на генетических изменениях, таких как изменения EGFR и ALK в опухоли, с большей вероятностью принесут пользу от таргетной терапии.

[0066] Что касается рака толстой кишки, известно, что примерно 30-50% колоректальных опухолей содержат мутированный (аномальный) KRAS, а мутации BRAF встречаются в 10-15% случаев колоректального рака. В случае подгруппы пациентов, колоректальные опухоли у которых демонстрировали сверхэкспрессию EGFR, у этих пациентов наблюдается благоприятный клинический ответ на терапию, направленную на EGFR.

[0067] Рак желудка является одним из наиболее распространенных типов рака. Из уровня техники известна абберрантная экспрессия тирозинкиназ, что выражается в абберрантном фосфорилировании тирозина в клетках рака желудка. В карциномах желудка часто амплифицируются три тирозинкиназных рецептора - *c-met* (рецептор HGF),

рецептор 2 FGF и *erbB2/neu*. Таким образом, нарушение различных сигнальных путей может способствовать прогрессированию различных типов рака желудка.

[0068] Нейробластома является опухолью детского возраста развивающейся симпатической нервной системы, на которую приходится приблизительно 8% детских видов рака. Было выдвинуто предположение о том, что геномные изменения гена киназы анапластической лимфомы (ALK) способствуют патогенезу нейробластомы.

[0069] Плоскоклеточная карцинома головы и шеи (SCCHN). Высокие уровни экспрессии EGFR коррелируют с неблагоприятным прогнозом и устойчивостью к лучевой терапии при различных видах рака, наиболее часто при плоскоклеточной карциноме головы и шеи (SCCHN). Блокирование передачи сигнала EGFR приводит к ингибированию стимуляции рецептора, клеточной пролиферации и снижает инвазивность и метастазирование. Поэтому EGFR является первой мишенью для новой противоопухолевой терапии при SCCHN.

[0070] Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST) представляют собой саркомы мягких тканей, которые могут возникать либо спорадически (~45%), либо в связи с нейрофиброматозом 1 типа (~45%), либо в связи с предшествующей лучевой терапией (~10%). Нейрофиброматоз 1 типа (NF1) представляет собой распространенный нейрогенетический синдром, характеризующийся нейрокогнитивными эффектами, предрасположенностью к развитию доброкачественных и злокачественных опухолей, кожными и другими физическими проявлениями, а у 30-50% пациентов - плексиформными нейрофибромами (pNF). pNF являются опухолями-предшественниками злокачественного аналога - злокачественной опухоли оболочки периферических нервов (MPNST), и сами могут быть значительной причиной боли, нарушения и дисфункции. Ингибирование SHP2 противодействует RAS-активирующим эффектам потери NF1. NF1 участвует в деактивации RAS, в то время как SHP2 участвует в активации RAS. Ингибирование SHP2 (SHP2i) и комбинация SHP2i могут представлять собой стратегию преодоления адаптации передачи сигнала, например, к MEK1 в опухолях с гиперактивным RAS вследствие потери NF1. SHP2i и комбинация SHP2i могут представлять собой стратегию ингибирования индуцируемой ингибитором реактивации сигнального пути для идентификации оптимальных терапевтических стратегий, направленных на эффективное нацеливание на *NF1*-ассоциированную MPNST.

[0071] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение А, при этом композиция способна ингибировать активность SHP2.

[0072] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеупомянутому способу и вариантам применения, где указанные SHP2-опосредованные нарушения представляют собой виды рака, выбранные без ограничения из JMML; AML; MDS; B-ALL; нейробластомы; злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST); рака пищевода; рака молочной железы; рака легкого; рака толстой кишки; рака желудка, рака головы и шеи. Другие нарушения выбраны из NS;

LS; JMML; AML; MDS; B-ALL; нейробластомы; рака пищевода; рака молочной железы; рака легкого; рака толстой кишки; рака желудка, рака головы и шеи или любого другого вида рака, упомянутого выше или ниже.

[0073] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, содержащая соединение А, может быть применимым образом объединена с другим фармакологически активным соединением или с двумя или более другими фармакологически активными соединениями, в частности при лечении рака. Например, TNO155 или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, можно вводить одновременно, последовательно или по отдельности в комбинации с одним или несколькими (предпочтительно одним, двумя или тремя) средствами, выбранными из антипролиферативных средств, например, противораковых или химиотерапевтических средств, например, ингибиторов митоза, таких как таксан, алкалоид барвинка, паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин, винорелбин или винфлунин, и других противораковых средств, например, цисплатина, 5-фторурацила или 5-фтор-2-4(1H,3H)-пиримидиндиона (5FU), флутамида или гемцитабина. Примеры партнеров по комбинации упоминаются в WO2015/107495, WO2018/130928, WO2020/065453, WO2020/165732, WO2020/165733, WO2020/165734 и WO2021/171261, на которые приведены ссылки в данном документе.

[0074] В терапии такие комбинации могут иметь значительные преимущества, включая синергетическую активность.

[0075] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой твердую фармацевтическую композицию для перорального введения, например, капсулу (которая может содержать соединение А и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество в виде порошка, гранулята, геля или в форме минитаблеток), таблетку, гранулят (например, вводимый с помощью саше), порошок или сублимированный материал.

[0076] Фармацевтическая композиция предпочтительно содержит единицы дозировки (например, таблетки, капсулы, саше) для введения 3 раза, 2 раза или особенно один раз в сутки непрерывно или с перерывами, или состоит из них. В пересчете на содержание свободного основания TNO 155 количество соединения А в одной единице дозировки находится в диапазоне от 1 до 1000 мг, например, от 2 до 250 мг, например, от 5 до 200 мг, например, от 8 до 150 мг, например, от 10 до 80 мг. Более высокие дозировки также возможны для составов по настоящему изобретению.

[0077] Фармацевтическая композиция может быть использована в способе лечения, включающем введение общей дозы от 1 до 1000 мг, например, от 5 до 400 мг, например, от 10 до 320 мг, например, распределенной на одно (QD), например, от 1 до 320 мг, например, от 1,5 до 70 мг), два (BID) (например, от 10 до 320 мг, например, от 30 до 80 мг) или три введения в сутки, или два раза в сутки (BID) в цикле 2 недели введения/1 неделя перерыва (2w/1w), или QD в цикле 3 недели/1 неделя (например, 30-60 мг), или непрерывно (например, 40 или 50 мг QD); без ограничения возможных введений.

[0078] Если размеры частиц указаны как d10, d50 или d90, это относится к 10-му, 50-му или 90-му процентилю соответственно, что означает диаметр сферы, при котором 10%, 50% или 90% частиц в образце соответственно меньше по размеру. В ISO 9276-1:1998(E) (2) специально указано, что d является взаимозаменяемым с x. Размер частиц, в частности лекарственного вещества TNO155, в частности в форме H_A, измеряют путем лазерной дифракции в кювете в виде влажной дисперсии с использованием дифракции Фраунгофера на основе объемного распределения с использованием устройства Sympatec HELOS.

[0079] Любой один или несколько общих признаков в любом варианте осуществления или определении, упомянутых до этого места, могут независимо от других признаков или в совокупности быть заменены одним из нескольких конкретных определений такого признака с обеспечением тем самым дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

[0080] Следующие примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения без ограничения его объема и в то же время являются конкретными вариантами осуществления настоящего изобретения.

[0081] Любые определения признаков/сокращений, определенные в любой или для любой из таблиц или других частей в разделе "Примеры", действительны также в других местах, где появляются эти признаки/определения, при этом каждое из них определяется обычно только один раз.

[0082] Любые ингредиенты, упомянутые специально, например, товарные знаки или т. п., могут быть заменены эквивалентными ингредиентами с тем же химическим составом по желанию, в то время как упомянутые формы следует считать предпочтительными.

Описание графических материалов

[0083] На фиг. 1 показан график с данными по растворению в виде % высвобождения лекарственного средства с течением времени для единиц дозировки 10 мг и 80 мг (таблетки с пленочным покрытием=FCT).

[0084] На фиг. 2 показана блок-схема способа изготовления таблетки согласно настоящему изобретению, включающего вальцевание.

[0085] На фиг. 3 показана диаграмма, на которой сравниваются диаметр и объемные количества двух разных видов маннита, маннита рН (= маннит РН) и маннита DC, как определено посредством динамического анализа изображений.

[0086] На фиг. 4 показаны профили твердости при определенном усилии прессования для составов FCT TNO155 10 мг и TNO155 ВВА.

[0087] На фиг. 5 показана однородность по весу приблизительно 80 мг FCT, содержащей 10 мг свободного основания TNO155 (в форме TNO155 ВВА).

Примеры

[0088] Для HPLC в таблице 1 применяли следующие условия:

подвижная фаза А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде.

Подвижная фаза В: вода:ацетонитрил (50:950 объем/объем)

Колонка: Aquity HSS T3,

размер колонки: длина - 100 мм, внутренний диаметр - 2,1 мм, размер частиц - 1,8

МКМ

Расход: 0,5 мл/мин

Выявление: 220 нм

Температура колонки: 40°C

Температура автодозатора: 22°C

Вводимый объем: 4 мкл

Время цикла: 13,0 минуты

Программа: градиент

Таблица 1.

Время (мин)	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0	92	8
0,5	92	8
6,0	70	30
9,0	5	95
11,0	5	95
11,10	92	8
13,0	92	8

[0089] Для HPLC в таблице 2 применяли следующие условия:

подвижная фаза А: 0,05%TFA в смеси вода:MeOH (98:2% объем/объем)

Подвижная фаза В: 0,05% TFA в смеси вода:MeOH (5:95% объем/объем)

Ghost trap: (DS-HP, ID 2,1 мм, 30 мм)

Колонка: Aquity UPLC HSS T3

Размер колонки: длина - 100 мм, внутренний диаметр - 2,1 мм, размер частиц - 1,8

МКМ

Расход: 0,3 мл/мин

Температура автодозатора: температура окружающей среды

Выявление: 225 нм

Температура колонки: 30°C

Вводимый объем: 2 мкл

Время цикла: 30,0 минуты

Градиент:

Таблица 2.

Время (мин)	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0	100	0

3,0	100	0
21,0	0	100
26,0	0	100

Пример 1

Исследования химической совместимости

[0090] Бинарные смеси получали при нагрузке лекарственного средства, составляющей 1% вес/вес, и было обнаружено, что они являются совместимыми при изучаемых условиях стабильности, за исключением PVP-K30 (таблица 3). PVP-K30 демонстрировал некоторую несовместимость через 4 недели при 40°C/75% RH в открытом состоянии. Все вспомогательные вещества, за исключением PVP-K30, все еще могут быть подходящими для состава при использовании в соотношениях, более реальных для конечного состава (см. пример 2).

Лекарственное вещество=гемигидрат сукцината TNO155 (1:1), форма H_A, также далее называемое в данном документе TNO155 ВВА.

Таблица 3. Результаты применения лекарственного вещества отдельно и бинарных смесей при различных условиях хранения в течение 4 недель.

Название образца	Условия хранения	Анализ активного ингредиента [%]	Продукты разрушения ¹				Всего [%]
			RRT 1,21 [%]	RRT 1,23 [%]	RRT 1,29 [%]	RRT 1,31 [%]	
Лекарственное вещество	40°C/75% RH, в закрытом состоянии	98,6	-	-	-	-	<0,05
	40°C/75% RH, в открытом состоянии	98,7	-	-	-	-	<0,05
Лекарственное вещество+ маннит	40°C/75% RH, в закрытом состоянии	89,5	-	-	-	-	<0,05
	40°C/75% RH, в открытом состоянии	123,4	-	0,33	-	-	0,33

	50°C, открытом состоянии	В	88,0	-	-	-	-	<0,05
	40°C/75% RH, закрытом состоянии	В	98,2	-	-	-	-	<0,05
Лекарственное вещество+	40°C/75% RH, открытом состоянии	В	95,5	-	0,17	-	-	0,26
дигидрофосфат кальция	50°C, открытом состоянии	В	92,6	0,37	-	-	-	0,37
	40°C/75% RH, закрытом состоянии	В	106,4	0,14	-	-	-	0,21
Лекарственное вещество+	40°C/75% RH, открытом состоянии	В	133,0	0,21	0,30	-	-	0,62
Avicel (микрочастица лическая целлюлоза)	50°C, открытом состоянии	В	88,1	-	-	-	-	<0,05
	40°C/75% RH, закрытом состоянии	В	104,4	0,18	-	-	-	0,18
Лекарственное вещество+	40°C/75% RH, открытом состоянии	В	66,4	0,19	-	-	-	0,34 ²
лактоза	50°C, открытом	В	86,5	0,10	-	-	-	0,10

	состоянии							
	40°C/75%							
	RH,	В	75,3	0,26	-	-	-	0,26
	закрытом							
	состоянии							
Лекарственное	40°C/75%							
вещество+	RH,	В	94,4	-	0,13	-	-	0,13
Aerosil	открытом							
	состоянии							
	50°C,	В	76,3	-	-	-	-	<0,05
	открытом							
	состоянии							
	40°C/75%							
	RH,	В	101,8	-	-	-	-	<0,05
	закрытом							
	состоянии							
Лекарственное	40°C/75%							
вещество+	RH,	В	107,6	-	-	-	-	<0,05
тальк	открытом							
	состоянии							
	50°C,	В	104,0	-	-	-	-	0,06
	открытом							
	состоянии							
	40°C/75%							
	RH,	В	109,7	-	-	-	-	0,09
	закрытом							
	состоянии							
Лекарственное	40°C/75%							
вещество+	RH,	В	108,9	-	-	-	-	0,17 ³
стеарат магния	открытом							
	состоянии							
	50°C,	В	72,6	-	-	-	-	<0,05
	открытом							
	состоянии							
Лекарственное	40°C/75%		124,2	-	-	-	-	0,07

вещество+ стеарилфумара т натрия	RH,	В						
	закрытом							
	состоянии							
	40°C/75%							
	RH,	В	88,4	-	-	-	-	0,06
	открытом							
	состоянии							
	50°C,	В						
	открытом		86,2	-	-	-	-	0,06
	состоянии							
	40°C/75%							
	RH,	В	104,3	0,07	-	-	-	0,07
	закрытом							
	состоянии							
Лекарственное	40°C/75%							
вещество+	RH,	В	94,1	0,26	-	-	-	0,62 ⁴
НРМС 603	открытом							
	состоянии							
	50°C,	В						
	открытом		109,3	-	-	-	-	<0,05
	состоянии							
	40°C/75%							
	RH,	В	102,3	-	-	0,10	-	0,10
	закрытом							
	состоянии							
Лекарственное	40°C/75%							
вещество+	RH,	В	71,3	0,20	-	0,91	0,11	1,49 ⁵
PVP К-30	открытом							
	состоянии							
	50°C,	В						
	открытом		88,9	-	-	0,25	-	0,25
	состоянии							

¹ Предел отчетности для общего разрушения составляет 0,05%.

² Продукты разрушения в количестве более 0,10% при RRT 1,14 (0,15%)

³ Продукты разрушения в количестве более 0,10% при RRT 1,44 (0,11%)

⁴ Продукты разрушения в количестве более 0,10% при RRT 1,52 (0,20%)

⁵ Продукты разрушения в количестве более 0,10% при RRT 0,42 (0,11%) и RRT 1,14 (0,11%)

RRT относится к относительному времени удерживания (пику).

[0091] Таким образом, можно продемонстрировать, что упомянутые ингредиенты обеспечивают приемлемые уровни стабильности, за исключением PVP K-30, который является примером менее предпочтительного ингредиента.

Пример 2

Анализ совместимости - приблизительно 17% вес/вес нагрузки лекарственным средством

Три таблетированных состава, полученные при более реалистичной и обычной нагрузке лекарственным средством, составляющей примерно 17% вес/вес (таблица 4), демонстрировали приемлемую стабильность при всех условиях (таблица 5).

[0092] Таблица 4. Композиции для составов ядра таблетки

Компонент	№ материала	Влажная грануляция TNO155-ORA-0041		Влажная грануляция TNO155-ORA-0042		Прямое прессование TNO155-ORA-0040	
		мг/единица	% вес/вес	мг/единица	% вес/вес	мг/единица	% вес/вес
		TNO155 BBA	832743	100,000	16,667	100,000	16,667
Avicel PH101 ^a	100074	129,000	21,500	108,000	18,000	-	-
Целлюлоза НРМ 603 ^b	100188	18,000	3,000	-	-	-	-
Маннит РН ^c	100024	200,000	33,333	-	-	-	-
Маннит DC ^d	151069	-	-	-	-	300,000	50,000
Гидрофосфат кальция	100144	-	-	221,000	36,833	-	-
НПС-LF ^e	970121	-	-	18,000	3,000	-	-
Aerosil 200 РН ^f	100257	15,000	2,500	15,000	2,500	6,000	1,000
Крахмалгликолят натрия	100127	-	-	18,000	3,000	-	-
Натрий-кроскармеллоза	100141	18,000	3,000	-	-	30,000	5,000
Avicel PH 102 ^g	103266	-	-	-	-	155,000	25,833

Стеарат магния	100217	-	-	-	-	9,000	1,500
Внешняя фаза							
Avicel PH 102	103266	84,000	14,000	84,000	14,000	-	-
Натрий- кроскармеллоза	100141	12,000	2,000	-	-	-	-
Крахмалгликол ят натрия	100127	-	-	12,000	2,000	-	-
Aerosil 200 PH	100257	15,000	2,500	15,000	2,500	-	-
Стеарат магния	100217	9,000	1,500	9,000	1,500	-	-
ВСЕГО		600,000	100,000	600,000	100,000	600,000	100,000

^a Микрористаллическая целлюлоза (Vivapur 101, JRS pharma) мелкого размера (средний размер 65 мкм, лазерная дифракция, согласно данным производителя)

^b Гидроксипропилметилцеллюлоза - гидроксипропилметилцеллюлоза Methocel E3 Premium LV от Dow

^c Тонкодисперсный маннит (Pearlitol 160 C, Roquette)

^d Использовали более крупнодисперсный маннит по сравнению с ^c, Parteck M200 Emprove, Merck.

^e Гидроксипропилцеллюлоза 300-600 сПз, например, Klucel™ EXF от Ashland

^f Коллоидный диоксид кремния от Evonik Industries

^g Микрористаллическая целлюлоза (Vivapur 102, JRS Pharma)=целлюлоза МК GR среднего размера (средний размер 130 мкм, лазерная дифракция, согласно данным производителя)

TNO155-ORA-0040, TNO155-ORA-0041 и TNO155-ORA-0042 относятся к номерам партий состава TNO155 BBA.

[0093] Результаты для образцов таблеток из таблицы 4 при различных условиях хранения в течение 4 недель

Таблица 5. Результаты для таблетированных образцов при различных условиях хранения в течение 4 недель

Название образца	Условия хранения	Анализ	Продукты разрушения			
			активного ингредиента [%]	RRT 1,17 [%]	RRT 1,26 [%]	RRT 1,57 [%]
TNO155-ORA-0040	40°C/75% RH, в закрытом состоянии	102,7	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	40°C/75% RH, в открытом состоянии	99,3	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

	50°C, в закрытом состоянии	101,8	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	50°C, в открытом состоянии	98,0	0,08	<0,05	<0,05	0,08
TNO155-ORA-0041	40°C/75% RH, в закрытом состоянии	94,9	0,07	<0,05	<0,05	0,07
	40°C/75% RH, в открытом состоянии	93,2	0,15	0,08	<0,05	0,23
	50°C, в закрытом состоянии	91,5	0,14	0,15	<0,05	0,29
	50°C, в открытом состоянии	90,6	0,27	0,27	0,14	0,68
TNO155-ORA-0042	40°C/75% RH, в закрытом состоянии	99,9	0,06	0,05	<0,05	0,11
	40°C/75% RH, в открытом состоянии	98,3	0,08	0,06	<0,05	0,14
	50°C, в закрытом состоянии	95,0	0,11	0,19	<0,05	0,30
	50°C, в открытом состоянии	92,6	0,13	0,20	<0,05	0,33

[0094] Все три состава демонстрировали приемлемую стабильность в показанных условиях.

Пример 3

Композиции, полученные с применением прямого прессования

[0095] Прямое прессование (DC) может быть использовано для сукцинатной (1:1) гемигидратной формы H_A TNO155, называемой TNO155 BBA (TNO155-ORA 0040 и TNO155-ORA-0044 относятся к разным номерам партий составов далее в данном документе, см. таблицу 4).

[0096] Таблица 6. Композиции для таблеток с ядром на основе TNO155, подвергнутым прямому прессованию

Композиция	№ материала	TNO155-ORA-0040		TNO155-ORA-0044	
		мг/ единица	мг/ единица	мг/ единица	% вес/вес
TNO155-BBA ¹	822743	128,000 ²	21,333	128,000 ²	16,000
Маннит DC	151069	300,000	50,000	340,000	42,500
Целлюлоза МК GR	103266	127,000 ³	21,167	256,000 ³	32,000

Натрий- кроскармеллоза	100141	30,000	5,000	40,000	5,000
Aerosil 200 PH	100257	6,000	1,000	24,000	3,000
Стеарат магния	100217	9,000	1,500	12,000	1,500
Всего		600,000	100,000	800,000	100,000

¹S_{А/В}=солевой фактор, 1,280 (означает, что 128 мг ТНО ВВА (соль) эквивалентно 100 мг свободного основания ТНО155), ²эквивалентно 100 мг свободного основания ТНО155. ³Использовали для корректировки степени компенсации DS. ⁴Целлюлоза МК GR представляет собой микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel PH 102).

На эти таблетки с ядрами, которые демонстрировали время распада (DT) < 4 минут (измеряемое в данном документе всегда с 6 таблетками, 800 мл воды, 37°C) и истираемость < 0,40% после 500 оборотов (где истираемость измеряют в настоящих примерах с использованием 2-барабанного фриабилятора, вес образца > 6,5 г), может быть нанесено покрытие с получением таблеток с пленочным покрытием с использованием обычных операций для нанесения покрытия.

Пример 4

Композиции, полученные с применением влажной грануляции (WG)

Влажная грануляция может быть использована для изготовления таблеток с пленочным покрытием (FTC) на основе ТНО155 ВВА. Таблетки с ядрами на основе подвергнутой влажной грануляции партии № (В.Н.) ТНО155-ОРА-0041 и В.Н. ТНО155-ОРА-0042 (таблица 7) демонстрировали время распада (DT) < 7 минут и истираемость < 0,70% после 500 оборотов.

[0097] Таблица 7. Композиция для таблеток с ядрами на основе подвергнутого WG ТНО155 ВВА.

Компонент	№ материала	В.Н. ТНО155-ОРА-0041		В.Н. ТНО155-ОРА-0042	
		мг/ единица	% вес/вес	мг/ единица	% вес/вес
ТНО155-ВВА ¹	832743	128,000 ²	21,333	128,000 ²	21,333
Avicel PH101	100074	101,000 ³	16,833	80,000 ³	13,333
Целлюлоза НРМ 603	100188	18,000	3,000	-	-
Маннит PH	100024	200,000	33,333	-	-
Гидрофосфат кальция	100144	-	-	221,000	36,833
Гидроксипропилцеллюлоз					
а 300-600 сПз	970121	-	-	18,000	3,000
Aerosil 200 PH	100257	15,000	2,500	15,000	2,500
Крахмалгликолят натрия	100127	-	-	18,000	3,000

Натрий-кроскармеллоза	100141	18,000	3,000	-	
Общая фаза IG		480,000	80,000	480,000	80,000
Avicel PH 102	103266	84,000	14,000	84,000	14,000
Натрий-кроскармеллоза	100141	12,000	2,000	-	
Крахмалгликолят натрия	100127	-		12,000	2,000
Aerosil 200 PH	100257	15,000	2,500	15,000	2,500
Стеарат магния	100217	9,000	1,500	9,000	1,500
ВСЕГО		600,000	100,000	600,000	100,000

¹S_{A/B}: 1,280, ²эквивалентно 100 мг свободного основания TNO155, ³использовали для корректировки степени компенсации DS

Таблетки с ядрами, полученные с применением WG, могут быть легко превращены в таблетки с пленочным покрытием посредством обычных операций для нанесения покрытия. Однако 30% вес/вес взвесь TNO155-ВВА в воде демонстрировала превращение в твердую форму через 5 ч. Учитывая неизвестный фон полиморфов для TNO155, дальнейшее исследование WG не проводили.

Пример 5

Композиции, полученные с применением вальцевания (RC)

а) Просеивание композиций, полученных с применением RC

RC было идентифицировано как наилучший способ изготовления вследствие обнаруженных специфических преимуществ, например, лучшего уплотнения, лучшей текучести и лучшей масштабируемости по сравнению с другими способами изготовления. Получали четыре композиции с нагрузкой лекарственным средством, составляющей 16,000% (см. таблицу 8), с учетом следующих аспектов:

свойства материала (хрупкий/пластичный, растворимость в воде)

аспекты текучести

химическая совместимость вспомогательных веществ с TNO155 ВВА

Дескрипторы уплотнения лекарственного продукта.

Таблица 8. Композиции для FCT на основе TNO155, подвергнутого RC

Композиция	№ материала	B.N. TNO155-ORA-0047-001		B.N. TNO155-ORA-0047-002		B.N. TNO155-ORA-0047-003		B.N. TNO155-ORA-0047-004	
		мг/единица	% вес/вес	мг/единица	% вес/вес	мг/единица	% вес/вес	мг/единица	% вес/вес
TNO155	8227	102,40	16,00	102,400					
-ВВА ¹	43	0 ²	0	²	16,000	102,400 ²	16,000	102,400 ²	16,000
Маннит	1510	224,00	35,00						
DC	69	0	0	-	-	-	-	-	-

Маннит	1000			224,000	35,000			121,600	19,0
PH	24	-	-						00
Лактоза									
Gesprue	1088						35,0		
ht (=	62	-	-	-	-	224,000	00	-	-
распыля									
емя)									
Ca-Hyd-	1182							224,000 ³	35,0
Phosphat	25	-	-	-	-	-	-		00
WSF									
MCC	1000			121,600					
PH101	74	-	-	³	19,000	-	-	-	-
Целлюл	1032	121,60	19,00				19,0		
оза МК	66	0 ³	0	-	-	121,600 ³	00	-	-
GR									
Крахмал	1001						3,00		3,00
гликоля	27	-	-	-	-	19,200	0	19,200	0
т натрия									
Натрий-	1001								
кроскар	41	19,200	3,000	19,200	3,000	-	-	-	-
меллоза									
Целлюл	1001						4,00		4,00
оза НРМ	88	25,600	4,000	25,600	4,000	25,600	0	25,600	0
⁵									
Aerosil	1002						2,00		2,00
200 PH	57	12,800	2,000	12,800	2,000	12,800	0	12,800	0
Стеарат	1002						1,00		1,00
магния	17	6,400	1,000	6,400	1,000	6,400	0	6,400	0
Общая		512,00	80,00				80,0		80,0
фракция		0	0	512,000	80,000	512,000	00	512,000	00
IG									

¹S_{A/B}: 1,280, ² эквивалентно 80 мг свободного основания TNO155, ³ использовали для корректировки степени компенсации DS. ⁴ 20% фракции EG не добавляли в конечные смеси, ⁵ гидроксипропилметилцеллюлоза (гидроксипропилметилцеллюлоза Methocel E3 Premium LV от The Dow Chemical Co.).

FCT означает таблетку с пленочным покрытием.

[0098] B.N. TNO155-ORA-0047-001, TNO255-ORA-0047-002, TNO-ORA-0047-003 и TNO155-ORA-0047-004 относятся к соответствующим составам в таблице 8.

[0099] Эти композиции подвергали дальнейшему прессованию при возрастающих значениях усилия прессования. Полученные уплотненные материалы измельчали с получением гранул и тестировали в отношении текучести и диспергируемости, которые анализировали в соответствии с таблицей 9.

[00100] Таблица 9. Матрица принятия решений для отбора композиций для разработки FCT на основе TNO255, подвергнутого RC

Параметры	B.N. TNO155-ORA-0047-001	B.N. TNO155-ORA-0047-002	B.N. TNO155-ORA-0047-003	B.N. TNO155-ORA-0047-004
Смесь перед прессованием				
Текучесть ¹	Плохая	Чрезвычайно плохая	Чрезвычайно плохая	Чрезвычайно плохая
Уплотненные материалы				
Способность к прессованию ²	Достигнута приемлемая способность к прессованию	Достигнута приемлемая способность к прессованию	Достигнута приемлемая способность к прессованию	Достигнута приемлемая способность к прессованию
	Достигнута наилучшая уплотняемость по сравнению с другими вариантами	Достигнута приемлемая уплотняемость	Достигнута приемлемая уплотняемость	Не достигнута приемлемая уплотняемость
Способность к связыванию ⁴	Достигнута наилучшая способность к связыванию по сравнению с другими вариантами	Достигнута средняя способность к связыванию	Достигнута средняя способность к связыванию	Достигнута средняя способность к связыванию
Пригодность для изготовления ⁵	Достигнута наилучшая пригодность для	Достигнута приемлемая пригодность для	Достигнута приемлемая пригодность для	Достигнута приемлемая пригодность для

	изготовления по сравнению с другими вариантами	изготовления	изготовления	изготовления	изготовления
Наблюдения	Не отмечен захват	Захват на нижнем пуансоне всех MCF	на захват при пуансоне MCF 5 и 10	на захват на нижнем пуансоне при пуансоне MCF 5 и 10	на захват на нижнем пуансоне при пуансоне MCF
Усилие выталкивания ⁶	Приемлемые значения усилия выталкивания до 200 МПа.	Превышение 500 Н при 55 МПа	Приемлемые значения усилия выталкивания до 200 МПа.	Превышение 500 Н при 55 МПа	Приемлемые значения усилия выталкивания до 200 МПа.
Время распада (DT) (вода, 37°C) ⁷	Приемлемое DT наблюдалось при всех значениях давления прессования	Приемлемое DT наблюдалось при всех значениях давления прессования	Предел в 15 мин превышен при наиболее высоком давлении 314 МПа	Предел в 15 мин превышен при наиболее высоком давлении 314 МПа	Приемлемое DT наблюдалось при всех значениях давления прессования
Истираемость после 500 оборотов для уплотненных материалов, подвергнутых воздействию силы 15 кН (%)	0,64	0,76	1,28	1,28	3,36
Гранулы					
Текучесть ¹	Удовлетворительная	Удовлетворительная	Удовлетворительная	Удовлетворительная	Достаточная
Диспергируемость в воде без перемешивания при комнатной	Слегка прозрачная дисперсия	Очень мутная дисперсия	Слегка прозрачная дисперсия	Слегка прозрачная дисперсия	Очень мутная дисперсия, большой комок на дне

температуре

¹ Цель: достижение "хорошей" текучести с индексом Карра (CI): 11-15% и коэффициентом Хаузнера (HR): 1,12-1,18

² Цель: достижение пористости 15-25% в диапазоне давления прессования, составляющем 150-250 МПа

³ Цель: достижение прочности на разрыв 2 МПа при давлении прессования 150 МПа

⁴ Цель: достижение для уплотненных материалов прочности на разрыв 2 МПа с мин. пористостью 20%

⁵ Цель: достижение линейного повышения твердости уплотненного материала при повышении значений усилия прессования

⁶ Цель: достижение значений усилия выталкивания менее 500 Н при значениях давления прессования 200 МПа

⁷ Цель: не более чем 15 минут

Анализ диспергируемости гранул продемонстрировал, что гранулы В.Н. TNO155-ORA-0047-001 и В.Н. TNO-ORA-0047-003 образовывали относительно более прозрачные дисперсии по сравнению с остальными композициями. Композиция В.Н. TNO155-ORA-0047-001 по результатам проведенных оценок по всем критическим параметрам, упомянутым в таблице 9, стала приоритетом 1 (ведущим прототипом).

Пример 7

Достижение улучшения текучести

Принимая за ведущую композицию В.Н. TNO155-ORA-0047-001, подвергали скринингу различные композиции. Однако свойства текучести смеси перед стадией RC не улучшались. Образование "крысиных нор" представляет собой явление, при котором когезионный порошок прилипает к стенкам ящика или контейнера и движется неравномерно. Текут только материалы из центра, вызывая появление "крысиных нор" в порошке. Это является важным признаком плохих свойств текучести и было очевидным на этапе выгрузки материала в процессе RC в ходе разработки TNO155.

Для устранения "крысиных нор" и дальнейшего улучшения текучести рассматривали следующие аспекты для получения дополнительно оптимизированной композиции с микрокристаллической целлюлозой PH 200 (таблица 10). Процентную долю части IG по весу повышали с 80% вес/вес до 90% вес/вес, количества маннита DC увеличивали, так как он обладает лучшей текучестью, чем целлюлоза МКGR (маннит DC с индексом Карра: 20,8955% и коэффициентом Хауснера: 1,2642 по сравнению с целлюлозой МК-GR с индексом Карра: 26,2690% и коэффициентом Хауснера: 1,3560).

Микрокристаллическую целлюлозу PH 200 (коэффициент текучести 9,13) выбирали вместо целлюлозы МК-GR (коэффициент текучести 8,45) для дополнительного улучшения свойств текучести смеси, см. Powder Technology 342 (2019) 780-788. В таблице 8 показан состав с MCC PH 200.

Таблица 10. Композиция состава с микрокристаллической целлюлозой PH 200

Название материала	B.N.TNO155-ORA-0052-02	
	% вес/вес	мг/единица
TNO155-BBA.003 ¹	16,000	102,400 ²
Маннит DC	45,000	288,000
Микрокристаллическая целлюлоза PH200 ³	18,000	115,200
Натрий-кроскармеллоза	3,000	19,200
Целлюлоза HP-M 603	4,000	25,600
Aerosil 200 PH	2,000	12,800
Стеарат магния	2,000	12,800
Общая часть IG	90,000	576,000
Микрокристаллическая целлюлоза PH200	5,000	32,000
Натрий-кроскармеллоза	3,000	19,200
Aerosil 200 PH	1,000	6,400
Стеарат магния	1,000	6,400
Всего	100,000	640,000

¹ S_{А/В}: 1,280, ²эквивалентно 80 мг свободного основания TNO155, ³использовали для корректировки степени компенсации DS

Приемлемые дескрипторы уплотнения были продемонстрированы таблетками с ядрами на основе B.N. TNO155-ORA-0052 с дозой 10 мг (B.N. TNO155-ORA-0052-01, не показано) и 80 мг. О достаточной прочности на разрыв (> 2 МПа) свидетельствовала истираемость < 1% после 500 оборотов (2-барабанный фриабиллятор, вес образца: > 6,5 г) для обеих доз. Значения пористости составляли > 5% для обеих доз, что не влияло на DT и скорость растворения (фиг. 1). 10 мг и 80 мг FCT на основе B.N. TNO155-ORA-0052 демонстрировали > 95% высвобождения за 15 минут (0,1 н. соляная кислота, 500 мл, ведро, 100 об./мин).

На фиг. 1 показаны данные по растворению для двух величин доз. Оба показанных состава обеспечивают хорошее растворение, составляющее более чем 95% за менее чем 15 минут.

Таким образом, свойства текучести были значительно улучшены благодаря рациональным изменениям композиции, подкрепленным хорошим научным обоснованием. Было продемонстрировано изготовление FCT наряду с приемлемыми профилями высвобождения лекарственного средства.

Пример 8

Техническая стабильность композиций

Было обнаружено, что время распада (DT) таблеток с ядрами с дозой 10 мг и дозой

80 мг составляло < 6 минут и < 8 минут соответственно. В то же время было обнаружено, что средние значения веса таблеток с ядрами с дозой 10 мг и дозой 80 мг составляли < 81 мг и < 643 мг соответственно. Данные по удовлетворительной стабильности в течение 6 М представлены в таблицах 11-15.

Таблица 11. Композиции для исследования технической стабильности

Ингредиент	B.N. TNO155-ORA-0056 (доза 80 мг)			B.N. TNO155-ORA-0055 (доза 10 мг)		
	мг/ единица	% вес/вес (таблетка с ядром)	% вес/вес (FCT)	мг/ единица	% вес/вес (таблетка с ядром)	% вес/ вес (FCT)
TNO155.BBA.003 1	102,400 ²	16,000	15,550	12,800 ³	16,000	15,148
Маннит DC	288,000	45,000	43,736	36,000	45,000	42,604
Avicel PH200 ⁴	121,60	19,000	18,466	15,200	19,000	17,988
Натрий- кроскармеллоза	19,200	3,000	2,916	2,400	3,000	2,840
Целлюлоза НР-М 603	25,600	4,000	3,888	3,200	4,000	3,787
Aerosil 200 PH	12,800	2,000	1,944	1,600	2,000	1,893
Стеарат магния	6,400	1,000	0,972	0,800	1,000	0,947
Вся часть IG	576,000	90,000	87,472	72,000	90,000	85,207
Avicel PH200	32,000	5,000	4,860	4,000	5,000	4,734
Натрий- кроскармеллоза	19,200	3,000	2,916	2,400	3,000	2,840
Aerosil 200 PH	6,400	1,000	0,972	0,800	1,000	0,947
Стеарат магния	6,400	1,000	0,972	0,800	1,000	0,947
Вся таблетка с ядром	640,000	100,000	97,191	80,000	100,000	94,675
Опадугу II белый 85F48105.001	3,330		0,506	0,810		0,959
Опадугу II желтый 85F220148.001	10,915		1,658	2,655		3,142
Опадугу II красный 85F250061.001	3,330		0,506	0,810		0,959

Опадру II черный 85F277001.001	0,925	0,140	0,225	0,266
Вся FCT	658,500	100,000	84,500	100,000

¹ S_{AB}: 1,280, ² эквивалентно 80 мг свободного основания TNO155, ³ эквивалентно 10 мг свободного основания TNO155,

⁴ использовали для корректировки степени компенсации DS

Таблица 12. Химические данные, полученные посредством HPLC: доза 10 мг, TNO155-ORA-0055, в HDPE 175 мл/30 штук (30 таблеток) с 1 г влагопоглотителя

Условия хранения	Анали		Продукты разрушения							
	з	актив ного ингредиента [%]	Энан тиом ер [%]	RR T [%]	RR T [%]	RR T [%]	RR T [%]	RR T [%]	Макс. инди видуа льны й [%]	Всег о [%]
Требования	90,0-110,0	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 2,0
Исходный анализ	96,6	<0,1 ¹	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
50°C/75% RH	1 месяц	97,6	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
5°C/RH	6 окружающ ей среды	99,9	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
25°C/60% RH	6 месяц	98,8	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
30°C/75% RH	6 месяц	98,0	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
40°C/75% RH	6 месяц	97,8	<0,1	<0,1	<0,1	0,1	<0,1	<0,1	0,1	0,1

1 Порог отчетности: 0,1% для энантиомера и продуктов разрушения

Таблица 13. Физические данные: доза 10 мг, TNO155-ORA-0055, HDPE 175 мл/30 штук с 1 г влагопоглотителя

Условия хранения	Внешний вид	Время разрушения [минуты]		Растворение через 30 минут [%]		Содержание воды [%]	
		Среднее значение (n)	[мин., макс.]	Среднее значение (n)	[мин., макс.]		
Исходный анализ	**	5,0(6)	[2,7,6,6]	96(6)	[94,98]	1,8	
50°C/ 75% RH	1 месяц	Без изменения ¹	N/A	N/A	99(6)	[97,102]	1,8
5°C/RH окружающей среды	6 месяцев	Без изменения ¹	3,6(4)	[2,8,4,7]	96(6)	[95, 99]	1,3
25°C/ 60% RH	6 месяцев	Без изменения ¹	3,3(4)	[2,5,4,3]	95(6)	[92, 99]	1,5
30°C/ 75% RH	6 месяцев	Без изменения ¹	3,9(4)	[2,9,4,8]	95(6)	[93, 99]	1,8
40°C/ 75% RH	6 месяцев	Без изменения ¹	3,0(3)	[2,5,3,9]	96(6)	[94, 98]	2,2

* Коричневые круглые таблетки с надписью NVR на одной стороне, надписью 8 на другой стороне, с гравировкой, без бороздки

Без изменения по сравнению с исходным уровнем. Коричневые круглые таблетки с
¹ надписью NVR на одной стороне, надписью 8 на другой стороне, с гравировкой, без бороздки

Таблица 14. Химические данные, полученные посредством HPLC: 80 мг, TNO155-ORA-0056, HDPE 175 мл/30 штук с 1 г влагопоглотителя

Условия хранения	Анализ		Продукты разрушения					
	активный ингредиента [%]	Энантномер [%]	RR T 1,19 [%]	RR T 1,25 [%]	RR T 1,31 [%]	RRT 1,98 [%]	Макс. индивидуальный [%]	Всего [%]
Требования	90,0-110,0	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 2,0
Исходный анализ	102,1	<0,11	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
50°C/75% RH	1 месяц	103,8	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
5°C/RH	6 месяцев	102,0	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
25°C/60% RH	6 месяцев	102,6	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
30°C/75% RH	6 месяцев	101,2	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
40°C/75% RH	6 месяцев	100,4	<0,1	0,1	0,1	<0,1	<0,1	0,2

¹ Порог отчетности: 0,1% для энантиомера и продуктов разрушения

Таблица 15. Физические данные: 80 мг, TNO155-ORA-0056, HDPE 175 мл/30 штук
с 1 г влагопоглотителя

Условия хранения		Внешний вид	Время разрушения		Растворение через 30 минут [%]		Содержание воды [%]
			Среднее значение (n)	[мин., макс.]	Среднее значение (n)	[мин., макс.]	
Исходный анализ		**	8,8(6)	[8,1,10,3]	104(12)	[100,109]	1,5
50°C/ 75% RH	1 месяц	Без изменения ¹	N/A	N/A	101(6)	[98,100]	1,5
5°C/RH окружающей среды							
	6 месяцев	Без изменения ¹	6,6(7)	[4,1,8,4]	100(6)	[98, 104]	1,8
25°C/ 60% RH							
	6 месяцев	Без изменения ¹	7,7(8)	[6,8,8,3]	100(6)	[98, 101]	1,6
30°C/ 75% RH							
	6 месяцев	Без изменения ¹	7,1(8)	[5,5,8,3]	101(6)	[97, 106]	1,7
40°C/ 75% RH							
	6 месяцев	Без изменения ¹	8,1(9)	[6,4,11,7]	98(6)	[97, 101]	2,0

- * Коричневые овальные таблетки с надписью NVR на одной стороне, надписью 984 на другой стороне, с гравировкой, без бороздки

Без изменения по сравнению с исходным уровнем. Коричневые овальные таблетки с надписью NVR на одной стороне, надписью 984 на другой стороне, с гравировкой, без бороздки

Из данных, приведенных в таблицах 11-15, следует, что все композиции демонстрируют хорошую стабильность при упомянутых условиях.

Пример 9

Изготовление состава таблетки на основе TNO155 с пленочным покрытием (FCT)

На фиг. 2 показана блок-схема способа, включающего вальцевание, для состава на основе TNO155 BBA (TN0155-BBA на схеме).

С применением данного способа изготавливают две композиции, представленные в следующей таблице 16 (отличающиеся используемым маннитом). В таблице 16 представлена композиция, оцененная в испытаниях TNO155-ORA-0073.

Таблица 16. Композиция из испытаний TNO155-ORA-0073

TNO155.BBA/вспомогательные вещества	Композиция в %
Внутренняя фаза	
TNO155.BBA	16,34
Маннит (PH или, в частности, DC)	45,00
Микрокристаллическая целлюлоза	24,16
Натрий-кроскармеллоза	1,50
Коллоидный диоксид кремния	2,00
Стеарат магния	1,00
Внешняя фаза	
Микрокристаллическая целлюлоза	5,00
Натрий-кроскармеллоза	3,00
Коллоидный диоксид кремния	1,00
Стеарат магния	1,00
Таблетка с ядром	100

Стадии способа, изображенного на фиг. 2, описаны в следующей таблице 17.

Таблица 17. Описание последовательности стадий способа

Стадия	Описание
1. Смешивание	Смешивание внутригранулярных компонентов. Добавление в емкость диффузионного смесителя в следующем порядке: МАННИТ, TNO155.BBA, НАТРИЙ-КРОСКАРМЕЛОЗА,

	КОЛЛОИДНЫЙ МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ЦЕЛЛЮЛОЗА.	ДИОКСИД	КРЕМНИЯ,
2. Просеивание	Просев компонентов с предыдущей стадии. Применение ручного сита или механической мельницы в зависимости от размера партии.		
3. Смешивание	Смешивание просеянных внутригранулярных компонентов.		
4. Просеивание	Ручной просев внутригранулярного смазывающего средства: СТЕАРАТ МАГНИЯ.		
5. Смешивание	Смазывание; смешивание внутригранулярных компонентов и просеянного смазывающего средства с предыдущей стадии.		
6. Вальцевание	Вальцевание смазанной смеси с предыдущей стадии с получением лент с пористостью около 20-35%.		
7. Просеивание	Измельчение лент предыдущей стадии с получением гранул. Пропускание через сито.		
8. Просеивание	Добавление внегранулярных компонентов в емкость, содержащую гранулы с предыдущей стадии: пропускание через сито МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ, НАТРИЙ-КРОСКАРМЕЛОЗЫ И КОЛЛОИДНОГО ДИОКСИДА КРЕМНИЯ.		
9. Смешивание	Смешивание гранул и внегранулярных компонентов.		
10. Просеивание	Ручной просев внегранулярного смазывающего средства в емкость: СТЕАРАТ МАГНИЯ.		
11. Смешивание	Окончательное смазывание; смешивание внутри- и внегранулярных компонентов с просеянным смазывающим средством с предыдущей стадии с получением конечной смеси.		
12. Таблетирование	прессование конечной смеси в ядра с использованием таблеточного пресса (ротационного пресса с усилием прессования в диапазоне от 4 до 12 кН).		
13. Нанесение пленочного покрытия	Нанесение пленочного покрытия на ядра, полученные на предыдущей стадии.		

Пример 10

Выбор вида маннита и его влияние на пригодность для изготовления и продукты

А) Определенный вид маннита обеспечивает лучший профиль твердости при прессовании и подходящие свойства текучести для способа таблетирования. Оценивали два широко используемых вида маннита (которые различаются по распределению частиц по размеру). На фиг. 3 показаны полученные классы частиц по размеру.

Согласно измерению посредством методики динамического анализа изображений

(Camsizer, XT Retsch Technology) маннит РН (представленный как маннит рН на фиг. 3) был намного более тонкодисперсным по сравнению с видом маннита DC, также было обнаружено, что крупнодисперсный вид маннита (маннит DC) обеспечивал лучшие свойства текучести и хороший профиль твердости, что было подходящим для коммерческого изготовления. Измерения размера проводили с использованием Camsizer XT (Retsch Technology) для угловатых частиц, 3 г, продолжительность 3 мин 33 сек (маннит рН)/1 мин 41 сек (маннит DC), при 0,3% покрываемой площади, соотношение сторон изображения 1:1, с помощью X-Jet, ширина зазора=4,0 мм, давление дисперсии=10-0 кПа. В случае маннита рН=РН) Q3 [10,0%]=0,8 мкм, Q3 [50,0%]=30,1 мкм и Q3 90,0 [%]=119,1 мкм. В случае маннита CD Q3 [10,0%]=79,9 мкм, Q3 [50,0%]=162,4 мкм и Q3 90,0 [%]=315,8 мкм. Q3 [x%] представляет собой процент (процентиль) частиц, при котором достигается заданный диаметр частиц, исходя из объема. На графике на фиг. 3 значения Q3 показаны не суммарно (суммарное количество частиц меньшего размера), а в виде парциальных объемов (p_3 =фракционный объем в классе по размеру) (которые в сумме составляют Q3).

На фиг. 4 показано, что в зависимости от размера частиц маннита могут быть выявлены различные профили твердости при определенном усилии прессования, и это в качестве примера показано для композиций с 10 мг TNO155 ВВА. об./мин относится к оборотам в минуту устройства для таблетирования, что, как оказалось, не оказывает существенного влияния. Можно сделать вывод, что более крупнодисперсные материалы позволяют достичь более высокой средней твердости при одинаковом усилии прессования. Тонкодисперсный вид маннита представляет собой маннит РН.

В) Вид маннита оказывает влияние на однородность таблетки с ядром по весу:

на фиг. 5 показано, что с более крупнодисперсным маннитом DC может быть выявлена более узкая и, следовательно, более четкая однородность по массе, чем при использовании маннита РН.

Результаты измерений представлены в виде среднего значения с планками погрешности для 20 таблеток, весящих приблизительно 80 мг и содержащих 10 мг TNO155 ВВА соответственно.

Из А) и В) можно сделать вывод, что крупнодисперсный вид маннита (например, маннит DC) обеспечивал лучший профиль пригодности для изготовления по сравнению с его более тонкодисперсным видом. Даже еще более строгий контроль однородности по весу при более низкой дозе (хуже, чем в случае с более высокой дозой) продемонстрировал, что выбор маннита DC поможет обеспечить лучший профиль безопасности для пациентов.

Пример 11

В данном примере представлена композиция таблетки с пленочным покрытием (FCT), оцененная в отношении дозы 10 мг TNO155, см. таблицу 18.

Таблица 18. Таблетка с пленочным покрытием с дозой 10 мг

TNO155.ВВА/вспомогательные вещества	Композиция на единицу %
-------------------------------------	-------------------------

Внутренняя фаза	
TNO155.BBA	15,148
Маннит DC	42,604
Микрокристаллическая целлюлоза ³	23,195
Натрий-кроскармеллоза	1,420
Коллоидный диоксид кремния	1,893
Стеарат магния	0,947
Общая внутренняя фаза	85,207
Внешняя фаза	
Микрокристаллическая целлюлоза	4,734
Натрий-кроскармеллоза	2,840
Коллоидный диоксид кремния	0,947
Стеарат магния	0,947
Вес таблетки с ядром	94,675
Opadry II белый	5,147
Opadry II желтый	0,170
Opadry II красный	0,008

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий активный фармацевтический ингредиент (API) (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где, в частности, фармацевтический состав получен посредством способа, включающего влажную грануляцию, прямое прессование или, в особенности, вальцевание.

2. Фармацевтический состав по п. 1, где API представляет собой (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин в форме сукцинатной (1:1) соли в гемигидратной форме.

3. Фармацевтический состав по п. 1 или п. 2, получаемый посредством способа, включающего влажную грануляцию.

4. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, получаемый посредством способа, включающего прямое прессование или вальцевание.

5. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, содержащий внутреннюю фазу, полученную посредством грануляции активного фармацевтического ингредиента (API), представляющего собой сукцинатную (1:1) соль (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин в гемигидратной форме, с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, где внутренняя фаза получена посредством способа, включающего влажную грануляцию или вальцевание; и внешнюю фазу, содержащую смесь фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом изготовление включает смешивание внутренней и внешней фаз и прессование полученного материала в таблетку, которая необязательно содержит покрытие.

6. Таблетка по п. 5, содержащая внутреннюю фазу с активным фармацевтическим ингредиентом, представляющим собой сукцинатную (1:1) соль (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин в гемигидратной форме, и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, получаемую путем вальцевания, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый ингредиент, и внешнюю фазу, содержащую по меньшей мере один фармацевтически приемлемый ингредиент.

7. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, содержащий активный фармацевтический ингредиент, представляющий собой сукцинатную (1:1) соль (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин в гемигидратной форме, в количестве от 5 до 30 вес. %, т. е. процентов по весу, в пересчете на вес свободного основания и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, один или два наполнителя, разрыхлитель, средство, способствующее скольжению, и смазывающее средство, где один или два наполнителя выбраны из группы, состоящей из маннита (например, в количестве от 10 до 60 вес. %, например, от 40 до 50 вес. %) и микрокристаллической целлюлозы

(например, в количестве от 10 до 50 вес. %, например, от 25 до 38 вес. %), при этом разрыхлитель представляет собой натрий-кроскармеллозу (например, в количестве от 1 до 20 вес. %, например, от 3 до 7 вес. %), средство, способствующее скольжению, представляет собой высокодисперсный кремнезем (например, в количестве от 1 до 15 вес. %, например, от 2 до 5 вес. %), и смазывающее средство представляет собой стеарат магния (например, в количестве от 0,1 до 3 вес. %, например, от 0,2 до 2 вес. %); при этом таблетка не содержит покрытия или содержит покрытие, где процентные доли относятся к комбинации внутренней и внешней фаз без покрытия.

8. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, который находится в форме капсулы, саше или, в особенности, таблетки, которая содержит покрытие или не содержит его.

9. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-8 в форме таблетки, содержащей внутреннюю фазу, получаемую путем влажной грануляции, при этом указанная внутренняя фаза содержит активный фармацевтический ингредиент, представляющий собой сукцинатную (1:1) соль (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина в гемигидратной форме, в количестве от 5 до 40 вес. % или от 10 до 30 вес. % и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, один или два наполнителя, выбранных из микрокристаллической целлюлозы и маннита, в общем количестве от 5 до 60 вес. % или от 10 до 50 вес. %, связующее вещество, выбранное из гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, в количестве от 1 до 15 вес. % или от 1 до 5 вес. %, средство, способствующее скольжению, представляющее собой высокодисперсный кремнезем, в количестве от 1 до 15 вес. % или от 1 до 5 вес. % и разрыхлитель, выбранный из крахмалгликолята натрия и натрий-кроскармеллозы, в количестве от 1 до 10 вес. % или от 2 до 5 вес. %; и внешнюю фазу, которая представляет собой смесь, содержащую наполнитель, представляющий собой микрокристаллическую целлюлозу, в количестве от 5 до 50 вес. % или от 8 до 25 вес. %, разрыхлитель, выбранный из натрий-кроскармеллозы и крахмалгликолята натрия, в количестве от 0,5 до 10 вес. % или от 1 до 3 вес. %, средство, способствующее скольжению, представляющее собой высокодисперсный кремнезем, в количестве от 1 до 10 вес. % или от 1 до 5 вес. % и смазывающее средство, представляющее собой стеарат магния, в количестве от 0,1 до 3 вес. % или от 0,2 до 2 вес. %; при этом таблетка не содержит покрытия или содержит покрытие, где процентные доли относятся к комбинации внутренней и внешней фаз без покрытия.

10. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-8 в форме таблетки, содержащей активный фармацевтический ингредиент, представляющий собой сукцинатную (1:1) соль (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина в гемигидратной форме, в количестве от 5 до 40 вес. %, один или два наполнителя, выбранных из маннита, лактозы, гидрофосфата кальция и целлюлозы, в количестве от 10 до 60 вес. % или от 15 до 50 вес. %, разрыхлитель,

выбранный из крахмалгликолята натрия и натрий-кроскармеллозы, в количестве от 1 до 10 вес. % или от 2 до 5 вес. %, связующее вещество, представляющее собой гидроксипропилметилцеллюлозу, в количестве от 1 до 15 вес. % или от 1 до 5 вес. %, средство, способствующее скольжению, представляющее собой высокодисперсный кремнезем, в количестве от 1 до 10 вес. % или от 1 до 5 вес. % и смазывающее средство, представляющее собой стеарат магния, в количестве от 0,1 до 3 вес. % или от 0,2 до 2 вес. %; при этом таблетка не содержит покрытия или содержит покрытие, где процентные доли относятся к комбинации внутренней и внешней фаз без покрытия.

11. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-8 в форме таблетки, содержащей внутреннюю фазу, получаемую путем вальцевания, при этом указанная внутренняя фаза содержит активный фармацевтический ингредиент, представляющий собой сукцинатную (1:1) соль (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина в гемигидратной форме, в количестве от 5 до 40 вес. % или от 10 до 30 вес. % и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, один или два наполнителя, выбранных из микрокристаллической целлюлозы и маннита, предпочтительно в общем количестве от 5 до 90 вес. % или от 10 до 80 вес. %, необязательно связующее вещество, выбранное из гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, в количестве от 0 до 15 вес. % или от 1 до 5 вес. %, средство, способствующее скольжению, представляющее собой высокодисперсный кремнезем, в количестве от 1 до 15 вес. % или от 1 до 5 вес. %, разрыхлитель, выбранный из крахмалгликолята натрия и натрий-кроскармеллозы, в количестве от 1 до 10 вес. % или от 2 до 5 вес. % и смазывающее средство, представляющее собой стеарат магния, в количестве от 0,1 до 3 вес. % или от 0,2 до 2 вес. %; и внешнюю фазу, которая представляет собой смесь, содержащую наполнитель, представляющий собой микрокристаллическую целлюлозу, в количестве от 2 до 50 вес. % или от 3 до 25 вес. %, разрыхлитель, выбранный из натрий-кроскармеллозы и крахмалгликолята натрия, в количестве от 0,5 до 10 вес. % или от 1 до 4 вес. %, средство, способствующее скольжению, высокодисперсный кремнезем, в количестве от 0,5 до 10 вес. % или от 0,5 до 5 вес. % и смазывающее средство, представляющее собой стеарат магния, в количестве от 0,1 до 3 вес. % или от 0,2 до 2 вес. %; при этом таблетка не содержит покрытия или содержит покрытие, где процентные доли относятся к комбинации внутренней и внешней фаз без покрытия.

12. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где API, применяемый для изготовления состава, характеризуется размером частиц, определенным путем лазерной дифракции, заданным следующим образом: d₁₀ равняется от 0,2 мкм до 1 мкм или 0,8 мкм; d₅₀ равняется от 1,0 до 2,0 мкм или 1,6 мкм; и d₉₀ равняется от 2,1 мкм до 5 мкм или 3,1 мкм.

13. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, демонстрирующий растворение, составляющее 95%, за 15 минут или меньше.

14. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-13 для применения в лечении

пролиферативного заболевания.

15. Применение активного фармацевтического ингредиента (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении фармацевтического состава, определенного в любом из пп. 1-13, для лечения пролиферативного заболевания.

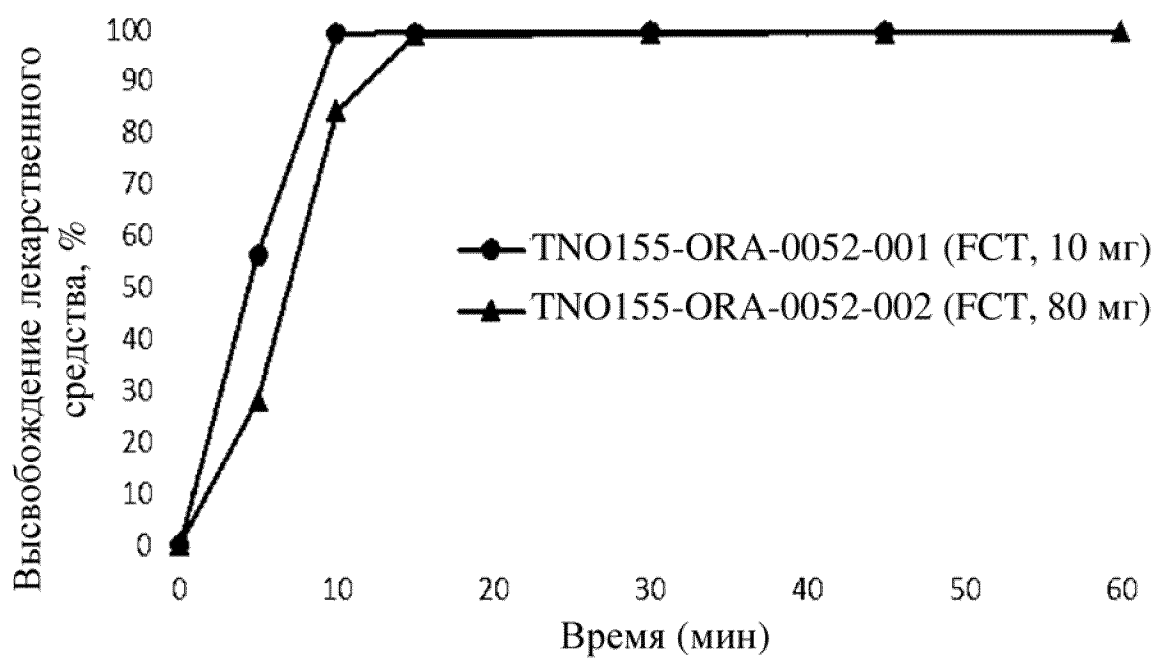
16. Способ лечения пролиферативного, в частности ракового, заболевания у субъекта, при котором модуляция активности SHP2 способна обеспечивать предупреждение, замедление развития или облегчение патологии и/или симптоматики заболеваний, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава, определенного в любом из пп. 1-13, содержащего терапевтически эффективное количество (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина или его фармацевтически приемлемой соли, по отдельности или одновременно или последовательно в комбинации с одним, двумя или тремя противораковыми терапевтическими средствами.

17. Способ изготовления фармацевтической композиции по любому из пп. 1-13, включающий объединение (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества в ходе осуществления способа, включающего влажную грануляцию, прямое прессование или вальцевание.

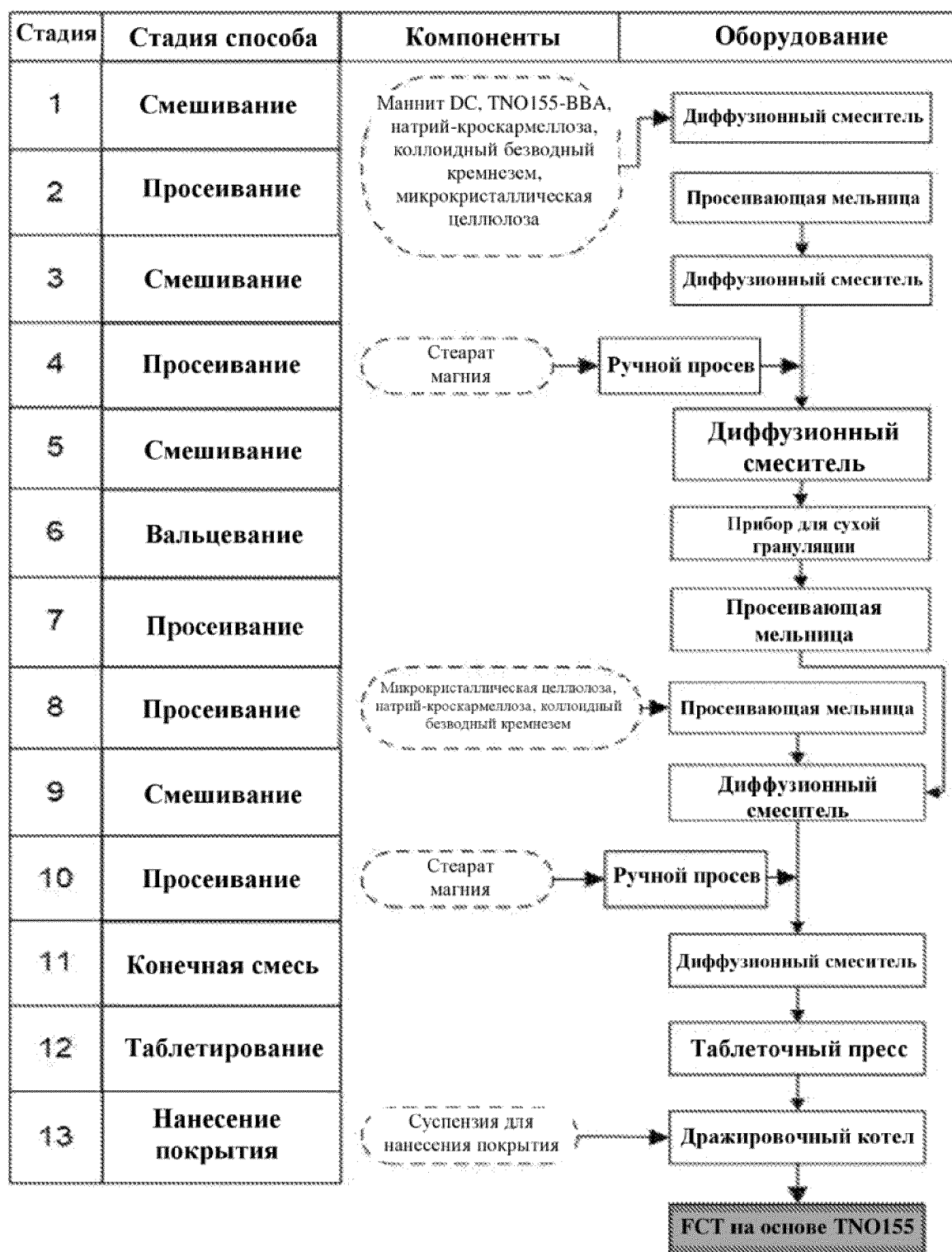
18. Способ по п. 17, где фармацевтический состав представляет собой таблетку, включающий получение внутренней гранулярной фазы, содержащей (3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, путем вальцевания, и смешивание гранул внутренней гранулярной фазы с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с образованием внешней фазы, за счет чего обеспечивается образование конечной смеси внутренней и внешней фаз, и прессование конечной смеси в ядра таблеток, и получение таблеток без покрытия или нанесение покрытия на ядра таблеток с помощью материала для нанесения покрытия.

По доверенности

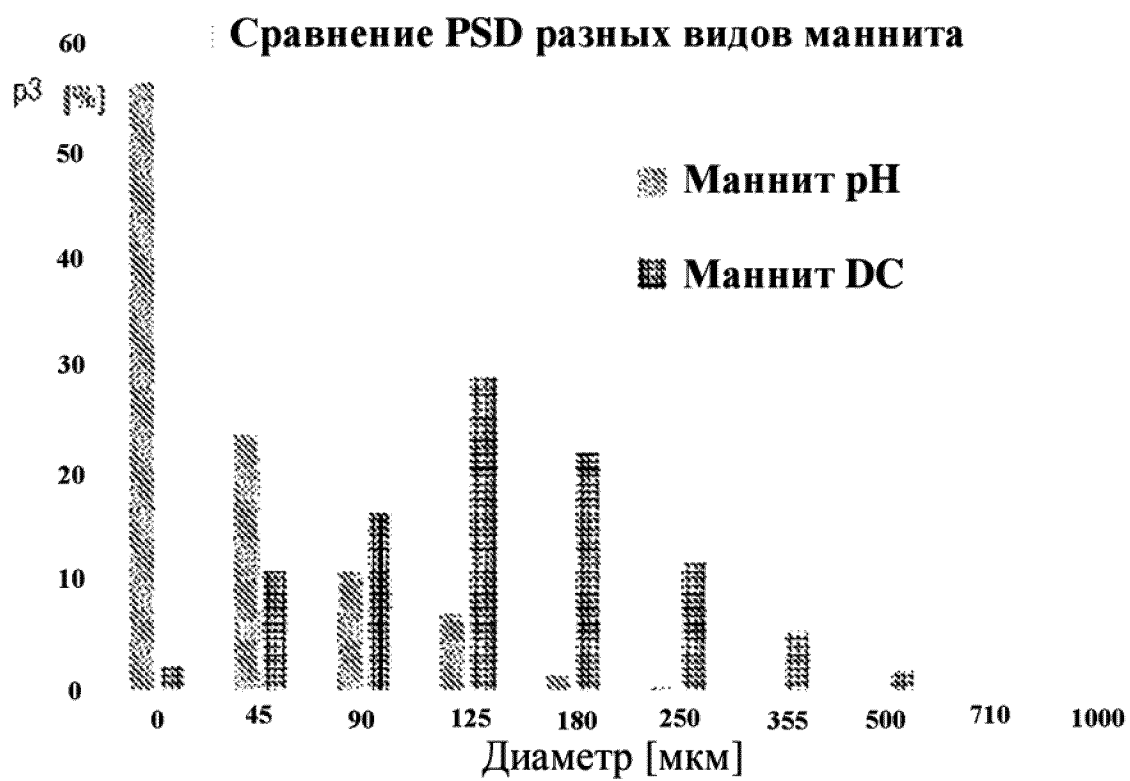
Фиг. 1



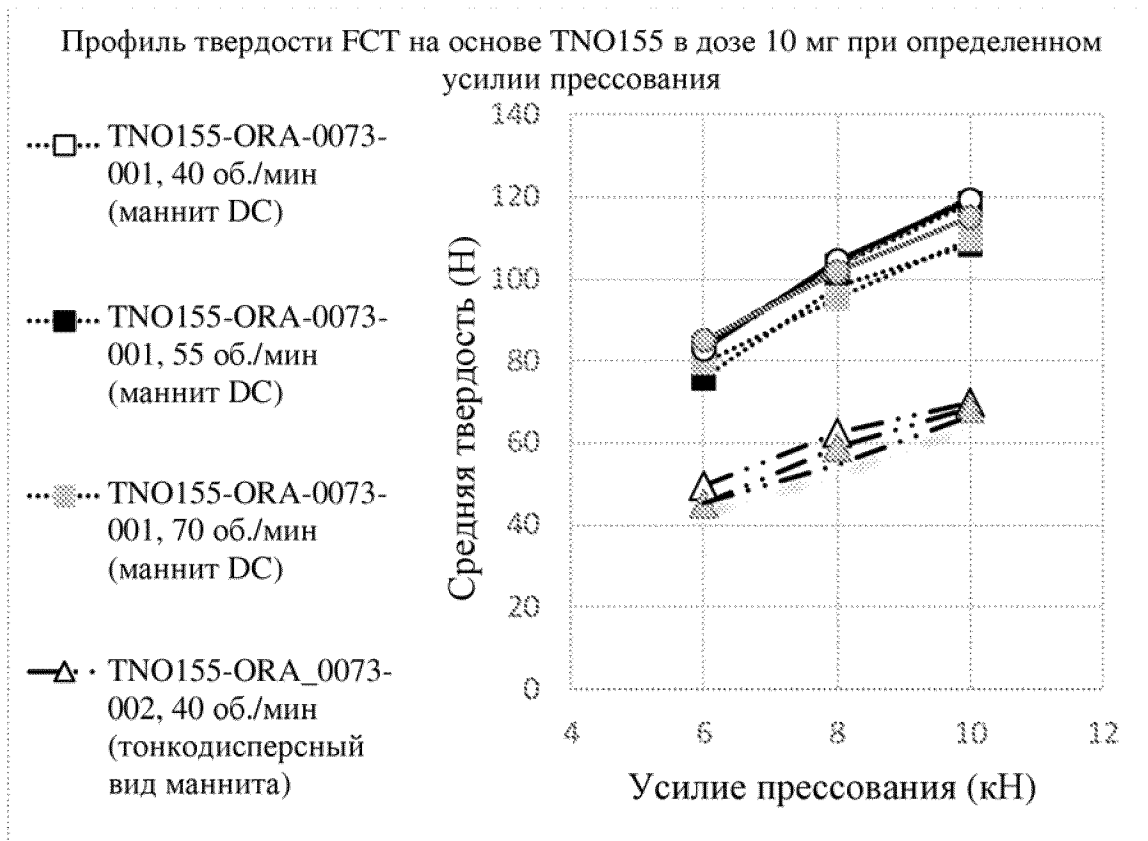
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

